

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019582

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-434726
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

21. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 6 日
Date of Application:

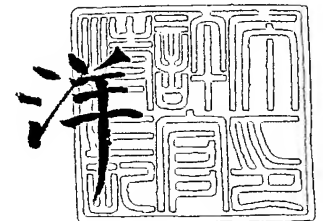
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 6
Application Number:
[ST. 10/C]: [J P 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 6]

出 願 人 第 一 製 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 3 月 3 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



出証番号 出証特 2.005-3017509

【書類名】 特許願
【整理番号】 P06551512
【あて先】 特許庁長官 殿
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 金谷 直明
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 石山 崇
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 武藤 亮
【発明者】
 【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西 1 丁目 1 6 - 1 3 第一製薬株式会社東京
 研究開発センター内
 【氏名】 落合 雄一
【特許出願人】
 【識別番号】 000002831
 【氏名又は名称】 第一製薬株式会社
【代理人】
 【識別番号】 110000084
 【氏名又は名称】 特許業務法人アルガ特許事務所
 【代表者】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100068700
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 有賀 三幸
【選任した代理人】
 【識別番号】 100077562
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 高野 登志雄
【選任した代理人】
 【識別番号】 100096736
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 中嶋 俊夫
【選任した代理人】
 【識別番号】 100089048
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 浅野 康隆
【選任した代理人】
 【識別番号】 100101317
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 的場 ひろみ
【選任した代理人】
 【識別番号】 100117156
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 村田 正樹

【選任した代理人】

【識別番号】

100111028

【弁理士】

【氏名又は名称】

山本 博人

【手数料の表示】

【予納台帳番号】

164232

【納付金額】

21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】

特許請求の範囲 1

【物件名】

明細書 1

【物件名】

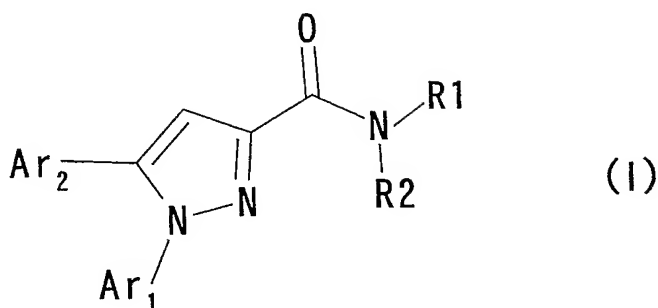
要約書 1

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

一般式 (I)

【化 1】



(式中、 Ar_1 および Ar_2 は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し(ただし、 Ar_1 が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基であり、 Ar_1 が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基または置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基または1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基であり、 Ar_1 が1もしくは3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、 Ar_2 は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。);

R_1 は、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、または1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し;

R_2 は、水素原子または1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基を示す。)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 2】

Ar_1 が1ないし3個の置換基を有する5員または6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が1ないし3個の置換基を有することもある5員または6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 3】

Ar_1 が置換基を有さない5員または6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が1ないし3個の置換基を有する芳香族複素環基である、請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 4】

Ar_1 が置換基を有さない5員または6員の芳香族複素環基であり、 Ar_2 が置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基または1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基である、請求項1に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 5】

Ar_1 が1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基であり、 Ar_2 が1ないし

3 個の置換基を有する 5 もしくは 6 員の芳香族複素環基である、請求項 1 に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物。

【請求項 6】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬。

【請求項 7】

請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防および／または治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミドピラゾール誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は、血小板凝集抑制作用を有するピラゾール誘導体に関する。

【背景技術】

【0002】

血小板は、血管損傷時に凝集して止血血栓を形成して出血を防止する重要な役割を担っているが、その一方で、動脈硬化に見られるように血管内皮が損傷したり血管が狭窄している場合には凝集して血栓や塞栓を誘発し、心筋梗塞、狭心症、虚血性脳血管障害、或いは末梢血管障害等の虚血性疾患を引き起こす原因となっていることが知られている。したがつて、虚血性疾患の予防や治療には、血小板凝集抑制薬が投与されている。中でも、アスピリンは、古くから血小板凝集抑制薬として使用されてきており、その効果は10万人の患者に投与された複数の臨床試験結果をメタアナリシスしたAPT (Antiplatelet Trialists' Collaboration) で証明されている(非特許文献1参照)。しかしながら、アスピリンは、胃腸等の出血、いわゆるアスピリン潰瘍を引き起こすという副作用が知られており、その副作用は投与量に依存することなく、100人に1人の割合で起きている(非特許文献2参照)。

【0003】

アスピリンの血小板凝集抑制作用は、シクロオキシゲナーゼ (Cyclooxygenase) の抑制作用に基づくことが知られている。シクロオキシゲナーゼには、シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) とシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) があり、アスピリンは低用量でCOX-1を選択的に阻害して血小板の凝集を抑制するが、COX-1の阻害はアスピリン潰瘍を引き起こす原因ともなっている(非特許文献3及び4参照)。なお、非ステロイド性抗炎症薬は、COX-2を選択的に阻害して抗炎症作用を示すことが知られている。

【0004】

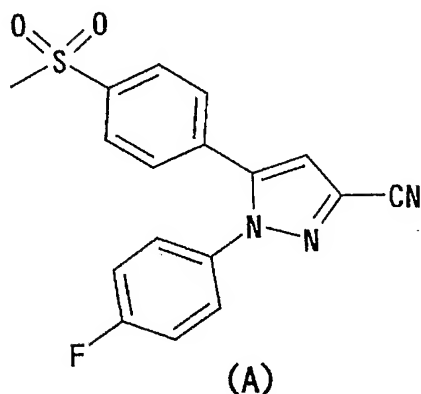
以上のように、アスピリンは血小板凝集抑制薬として有用であるが、その作用機作であるCOX-1阻害作用による胃腸障害を副作用として伴うことから、COX-1阻害作用のない血小板凝集抑制薬が求められている。

【0005】

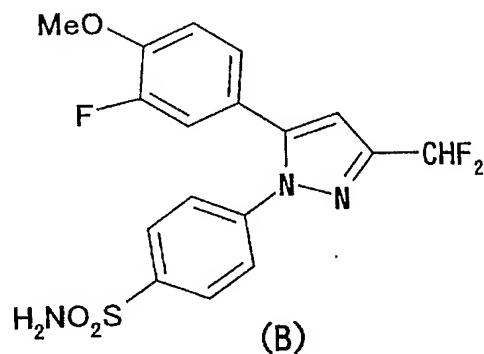
一方、これまでに抗血栓作用を有するピラゾール誘導体としては、化合物(A) (特許文献1及び非特許文献5参照)、または化合物(B) (特許文献2参照)が知られている。

【0006】

【化1】



(A)



(B)

【0007】

【特許文献1】特許第2586713号明細書

【特許文献2】WO97-29774

【非特許文献1】BMJ, 308巻, 81-106頁, 1994年

【非特許文献2】BMJ, 321巻, 1183-1187頁, 2000年

【非特許文献3】Neurology, 57巻, Suppl. 2, S5-S7頁, 2001年

【非特許文献4】Drugs Today, 35巻, 251-265頁, 1999年

【非特許文献5】Chem. Pharm. Bull., 45巻, 987-995頁, 1997年

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

しかし、化合物(A)のコラーゲン誘発血小板凝集に対するIC₅₀値は 5.3×10^{-6} Mであり、COX-2に対してはこれより強い阻害活性を示す(IC₅₀値 2.4×10^{-7} M)。同様に、化合物(B)の血小板凝集抑制作用もそのCOX-2に対する阻害活性と比較して強いものではない、前述のように、COX-2の阻害作用は抗炎症作用に繋がるので、COX-2阻害活性を有することは血小板凝集抑制薬としては必ずしも好ましいものではない。従って、本発明は、COX-1およびCOX-2を阻害することのない強力な血小板凝集抑制薬を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

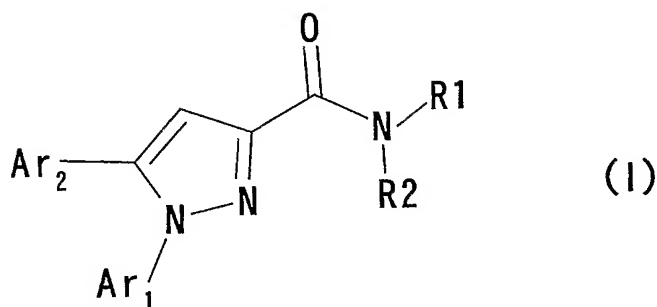
【0009】

本発明者らは、このような血小板凝集抑制薬を求めて鋭意研究した結果、下記一般式(I)で表されるピラゾール誘導体が、COX-1およびCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを見出し、本発明を完成させた。

すなわち、本発明は、一般式(I)

【0010】

【化2】



【0011】

(式中、Ar₁およびAr₂は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し(ただし、Ar₁が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基であり、Ar₁が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基または置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基または1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基であり、Ar₁が1もしくは3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、Ar₂は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。);

R₁は、低級アシル基、低級アルコキシカルボニル基、低級アルコキシ基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有すること

もあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、または1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し;

R²は、水素原子または1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基を示す。)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を提供するものである。

【0012】

また、本発明は、一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する医薬を提供するものである。

【0013】

さらに、本発明は、一般式(I)で表される化合物、その塩、またはそれらの溶媒和物を含有する虚血性疾患の予防および/または治療剤を提供するものである。

【発明の効果】

【0014】

本発明の化合物(I)、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物は、COX-1およびCOX-2を阻害することなく強力に血小板凝集を抑制し、血栓形成を強力に阻害する作用を有する。したがって、心筋梗塞、狭心症(慢性安定狭心症、不安定狭心症等)、虚血性脳血管障害(一過性脳虚血発作(TIA)、脳梗塞等)、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション(冠動脈バイパス術(CAGB)、経皮経管冠動脈形成術(PTCA)、ステント留置等)後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防および/または治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術や血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防および/または治療剤として有用である。

【発明を実施するための最良の形態】

【0015】

上述の一般式(I)における置換基について以下に説明する。

【0016】

A_{R1}及びA_{R2}で示される芳香族複素環基は、5または6員の芳香族複素環基であり、具体例としては、ピリジル基、ピリダジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、フリル基、チエニル基、ピロリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、トリアゾリル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基、チアゾリル基、ピラゾリル基、チアジアゾリル基等を挙げることができる。

A_{R1}及びA_{R2}で示される芳香族複素環基及びフェニル基における置換基としては、1または2個の置換基を有することもある低級アルキル基、ハロゲノ基、水酸基、シアノ基、低級アルコキシ基、アラルキルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルコキシカルボニル基、カルボキシル基、低級アルキルスルホニル基、1または2個の置換基を有することもあるアミノ基、1または2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1または2個の低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基、1または2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基等を挙げることができる。以下にこれらの置換基について説明する。

【0017】

芳香族複素環基及びフェニル基上の置換基である1または2個の置換基を有することもある低級アルキル基とは、水酸基、ハロゲノ基、炭素数1~3個の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基及び炭素数1~3個の直鎖状、1もしくは2個の炭素数1~3個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることもあるアミノ基の群から選ばれる1個の基または同種もしくは異種の2個の基で置換されることもある炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味する。ここで環状アルキル基の炭素数は3~6である。

【0018】

具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキプロピル基、2-ヒドロキプロピル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-フルオロシクロプロピル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、トリフルオロメチル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、1-(メチルアミノ)エチル基、3-(メチルアミノ)プロピル基、2-(メチルアミノ)プロピル基、ジメチルアミノメチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、1-(ジメチルアミノ)エチル基、3-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(ジメチルアミノ)プロピル基、2-(メチルエチルアミノ)エチル基、1-(メチルエチルアミノ)エチル基等を挙げることができる。

【0019】

ハロゲン基としては、フルオロ基、クロロ基、及びブロモ基を挙げることができる。

【0020】

低級アルコキシ基は、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルコキシ基を意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

【0021】

アラルキルオキシ基とは、炭素数6～20のアリール基と炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルコキシ基からなる基を意味し、アラルキルオキシ基の具体例としてはベンジルオキシ基、フェネチルオキシ基等を挙げることができる。

低級アルキルチオ基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルキルチオ基を意味し、具体例としてはメチルチオ基、エチルチオ基、プロピルチオ基、イソプロピルチオ基、ブチルチオ基、イソブチルチオ基、ペンチルチオ基、シクロペンチルチオ基等を挙げることができる。

低級アルコキシカルボニル基とは、総炭素数2～7のアルコキシカルボニル基を意味し、具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基等を挙げることができる。

低級アルキルスルホニル基とは、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状アルキルスルホニル基を意味し、具体例としてはメタンスルホニル基、エタンスルホニル基、トリフルオロメタンスルホニル基等を挙げることができる。

【0022】

1または2個の置換基を有することもあるアミノ基とは、非置換のアミノ基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基、低級アルカノイルアミノ基、低級アルコキシカルボニルアミノ基、及び1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されることもあるウレイド基を意味する。1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノ基の具体例としては、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、ジプロピルアミノ基、ジブチルアミノ基、N-メチル-N-エチルアミノ基、N-エチル-N-プロピルアミノ基、N-メチル-N-シクロペンチルメチルアミノ基等を挙げることができる。低級アルカノイルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状及び分岐状のアルカノイル基で置換されたアミノ基を意味し、その具体例としては、アセチルアミノ基、プロピオニルアミノ基等を挙げることができる。低級アルコキシカルボニルアミノ基とは、炭素数2～6の直鎖状及び分岐状の低級アルコキシカルボニル基で置換されたアミノ基を意味し、その具体例としては、メトキシカルボニルアミノ基、エトキシカルボニルアミノ基を挙げることができる。

できる。1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されることもあるウレイド基の具体例としては、アミノカルボニルアミノ基、N1-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1-エチルアミノカルボニルアミノ基、N3-メチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N1-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N1, N3-ジメチルアミノカルボニルアミノ基、N1-メチル-N3-エチルアミノカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

【0023】

1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基としては、無置換のカルバモイル基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたカルバモイル基が挙げられ、具体例としては、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0024】

1もしくは2個の低級アルキル基で置換されることもあるアミノスルホニル基とは、無置換のアミノスルホニル基の他に、1もしくは2個の上記低級アルキル基で置換されたアミノスルホニル基を意味し、具体例としては、メチルアミノスルホニル基、エチルアミノスルホニル基、プロピルアミノスルホニル基、イソプロピルアミノスルホニル基、第一級ないし第三級ブチルアミノスルホニル基、シクロプロピルアミノスルホニル基、シクロブチルアミノスルホニル基、シクロペンチルアミノスルホニル基、シクロヘキシルアミノスルホニル基、シクロペンチルメチルアミノスルホニル基、ジメチルアミノスルホニル基、ジエチルアミノスルホニル基等を挙げることができる。

【0025】

1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基における4ないし7員の脂環式複素環基としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、テトラヒドロピリミジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等を挙げることができる。

これらの基は置換されていてもよく、その置換基としては、水酸基、オキソ基、カルボキシ基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基の他に、上述のハロゲノ基、低級アルコキシ基、アルキルスルホニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、低級アシル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノスルホニル基を挙げることができる。

【0026】

A_{r1}である芳香族複素環基又はフェニル基上の置換基はピラゾール環とパラの位置に置換しているのが好ましい。

【0027】

本発明化合物(I)においては、A_{r1}が1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基である。A_{r1}が置換基を有さない5もしくは6員の芳香族複素環基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基または置換基として1もしくは2個の置換基を有するカルバモイル基または1もしくは2個の置換基を有する低級アルキル基を有するフェニル基である。A_{r1}が1もしくは3個の置換基を有することもあるフェニル基である場合、A_{r2}は1ないし3個の置換基を有する5もしくは6員の芳香族複素環基である。

【0028】

次に、置換基R₁及びR₂について説明する。

【0029】

低級アシル基は、炭素数1~6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を有するアシル基を意味し、具体例としてはホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、第一級及び第二級のブチリル基、ピバロイル基、シクロプロピルカルボニル基、シクロブチリルカルボ

ニル基、シクロペンチルカルボニル基、シクロヘキシルカルボニル基、シクロプロピルメチルカルボニル基、シクロブチルメチルカルボニル基、シクロペンチルメチルカルボニル基等を挙げることができる。

【0030】

低級アルコキシカルボニル基は、炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を有するアルコキシカルボニル基を意味し、具体例としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、第一級ないし第三級ブトキシカルボニル基、シクロブチルオキシカルボニル基、シクロペンチルオキシカルボニル基、シクロヘキシルオキシカルボニル基、シクロペンチルメチルオキシカルボニル基等を挙げることができる。

【0031】

低級アルコキシ基は、炭素数1～6の直鎖状、分岐状又は環状のアルコキシ基を意味し、具体例としてはメトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、ペントキシ基、シクロペンチルオキシ基等を挙げることができる。

【0032】

1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基とは、水酸基、ハロゲン基、カルボキシ基、スルホ基、炭素数1～3個の直鎖状、分枝状または環状のアルコキシ基、炭素数1～3個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を有するアルコキシカルボニル基、1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることもあるカルバモイル基、及び1もしくは2個の炭素数1～3個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることもあるウレイド基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基、炭素数3～6の環状アルキル基の群から選ばれる1個の基または同種もしくは異種の2個の基で置換されることもある炭素数1～6の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基を意味する。ここで環状アルキル基の炭素数は3～6である。

【0033】

具体例としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、第一級ないし第三級のブチル基、ペンチル基、ネオペンチル基、ヘキシル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ビスクロ[2.2.1]ペンチル基、シクロプロピルメチル基、シクロペンチルメチル基、ヒドロキシメチル基、2-ヒドロキシエチル基、3-ヒドロキシプロピル基、2-ヒドロキシプロピル基、1-ヒドロキシメチルシクロペンチル基、1-ヒドロキシメチルシクロヘキシル基、2-フルオロエチル基、3-フルオロプロピル基、2-フルオロプロピル基、2-フルオロシクロプロピル基、3-フルオロシクロペンチル基、4-フルオロシクロヘキシル基、4,4-ジフルオロシクロヘキシル基、2-クロロエチル基、3-クロロプロピル基、2-クロロプロピル基、トリフルオロメチル基、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基、3-カルボキシプロピル基、2-カルボキシプロピル基、スルホメチル基、2-スルホエチル基、1-スルホエチル基、3-スルホプロピル基、2-スルホプロピル基、メトキシメチル基、エトキシメチル基、プロポキシメチル基、イソプロポキシメチル基、2-メトキシエチル基、3-メトキシプロピル基、3-メトキシシクロプロピル基、3-メトキシシクロペンチル基、4-メトキシシクロヘキシル基、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基、プロポキシカルボニルメチル基、2-メトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-プロポキシカルボニルエチル基、アミノメチル基、2-アミノエチル基、1-アミノエチル基、3-アミノプロピル基、2-アミノプロピル基、メチルアミノメチル基、2-(メチルアミノ)エチル基、1-(メチルアミノ)エチル基、3-(メチルアミノ)プロピル基、2-(メチルアミノ)プロピル基、ジメチルアミノメチル基、2-(ジメチルアミノ)エチル基、1-(ジメチルアミノ)エチル基、3-(ジメチル

アミノ) プロピル基、2-(ジメチルアミノ) プロピル基、2-(メチルエチルアミノ) エチル基、1-(メチルエチルアミノ) エチル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、ピロリジニル基、1-メチルピロリジニル基、1-エチルピロリジニル基、ピペリジノ基、ピペラジノ基、N-メチルピペラジノ基、カルバモイルメチル基、メチルカルバモイルメチル基、エチルカルバモイルメチル基、ジメチルカルバモイルメチル基、メチルエチルカルバモイルメチル基、カルバモイルエチル基、メチルカルバモイルエチル基、エチルカルバモイルエチル基、ジメチルカルバモイルエチル基、メチルエチルカルバモイルエチル基、カルバモイルプロピル基、2-カルバモイルシクロプロピル基、ウレイドメチル基、N3-メチルウレイドメチル基、N3-エチルウレイドメチル基、N3, N3-ジメチルウレイドメチル基、N3-メチル-N3-エチルウレイドメチル基、2-(ウレイド) エチル基、2-(N3-メチルウレイド) エチル基、2-(N3-エチルウレイド) エチル基、2-(N3, N3-ジメチルウレイド) エチル基、2-(N3-メチル-N3-エチルウレイド) エチル基、3-(ウレイド) プロピル基、2-(ウレイド) シクロプロピル基、N1-メチルウレイドメチル基、N1-エチルウレイドメチル基、N1, N1-ジメチルウレイドメチル基、N1-メチル-N1-エチルウレイドメチル基、2-(ウレイド) エチル基、2-(N1-メチルウレイド) エチル基、2-(N1-エチルウレイド) エチル基、2-(N1, N1-ジメチルウレイド) エチル基、2-(N1-メチル-N1-エチルウレイド) エチル基、N1, N3-ジメチルウレイドメチル基、N1-メチル-N3-エチルウレイドメチル基、2-(N3-メチル-N1-エチル) ウレイドエチル基、2-(N1, N3-ジエチルウレイド) エチル基、1-カルバモイル-2-ヒドロキシエチル基、1, 2-ジカルバモイルエチル基、1-カルバモイル-2-シクロペンチル基、1-カルバモイル-1-シクロペンチル基、1-カルバモイル-1-シクロヘキシル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルプロピル基、1-アミノメチル-シクロペンチル基、1-メチルアミノメチル-シクロペンチル基、1-ジメチルアミノメチル-シクロペンチル基、1-アミノメチル-シクロヘキシル基、1-メチルアミノメチル-シクロヘキシル基、1-ジメチルアミノメチル-シクロヘキシル基等を挙げることができる。

【0034】

1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基とは、1もしくは2個の炭素数1~6個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることのあるカルバモイル基を意味し、具体例としては、非置換のカルバモイル基の他に、メチルカルバモイル基、エチルカルバモイル基、プロピルカルバモイル基、イソプロピルカルバモイル基、第一級ないし第三級のブチルカルバモイル基、ペンチルカルバモイル基、ヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルカルバモイル基、シクロブチルカルバモイル基、シクロペンチルカルバモイル基、シクロヘキシルカルバモイル基、シクロプロピルメチルカルバモイル基、シクロペンチルメチルカルバモイル基、ジメチルカルバモイル基、メチルエチルカルバモイル基、ジエチルカルバモイル基、メチルプロピルカルバモイル基、メチルイソプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルカルバモイル基、メチルシクロプロピルメチルカルバモイル基等を挙げることができる。

【0035】

1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基とは、1もしくは2個の炭素数1~6個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることのあるオキサモイル基を意味し、具体例としては、非置換のオキサモイル基の他に、メチルオキサモイル基、エチルオキサモイル基、プロピルオキサモイル基、イソプロピルオキサモイル基、第一級ないし第三級のブチルオキサモイル基、ペンチルオキサモイル基、ヘキシルオキサモイル基、シクロプロピルオキサモイル基、シクロブチルオキサモイル基、シクロペンチルオキサモイル基、シクロヘキシルオキサモイル基、シクロプロピルメチルオキサモイル基、シクロペンチルメチルオキサモイル基、ジメチルオキサモイル基、メチルエチルオキサモイル基、ジエチルオキサモイル基、メチルプロピルオキサモイル基、メチルイソプロピルオキサモイル基、メチルシクロプロピルオキサモイル基、メチルシクロプロピルメチル

オキサモイル基等を挙げることができる。

【0036】

1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基とは、1もしくは2個の炭素数1～6個の直鎖状、分枝状または環状のアルキル基で置換されることのあるアミノ基を意味し、具体例としては、非置換のアミノ基の他に、メチルアミノ基、エチルアミノ基、プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、第一級ないし第三級のブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基、シクロプロピルアミノ基、シクロブチルアミノ基、シクロペンチルアミノ基、シクロヘキシルアミノ基、シクロプロピルメチルアミノ基、シクロペンチルメチルアミノ基、ジメチルアミノ基、メチルエチルアミノ基、ジエチルアミノ基、メチルプロピルアミノ基、メチルイソプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルアミノ基、メチルシクロプロピルメチルアミノ基、メチル第三級ブトキシカルボニルアミノ基等を挙げることができる。

【0037】

1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基の具体例としては、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサヒドロピリダジニル基、ヘキサヒドロピリミジニル基、ピラゾリジニル基、イミダゾリジニル基、ホモピペラジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基等を挙げることができる。

これらの基は置換されていてもよく、その置換基としては、水酸基、オキソ基、カルボキシル基、スルホ基、シアノ基、ニトロ基の他に、上述のハロゲノ基、低級アルコキシ基、アルキルスルホニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、低級アシル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノスルホニル基を挙げることができる。

【0038】

1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基としては、前記Ar₁及びAr₂で示した基が挙げられる。また1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基としては、前記Ar₁及びAr₂で示した基が挙げられる。

【0039】

ハロゲノ基としては、フルオロ基、クロロ基、及びブロモ基を挙げることができる。

【0040】

以下に、本発明の化合物(I)について、さらに詳細に説明する。

【0041】

一般式(I)のAr₁及びAr₂で示される、1ないし3個の置換基を有することもある芳香族複素環基としては、C₁₋₆アルコキシ基、C₁₋₆アルキル基、カルバモイル基、ヒドロキシーC₁₋₆アルキル基、ヒドロキシ基、シアノ基、カルボキシル基、N-C₁₋₆アルキルアミノ基、N、N-ジ(C₁₋₆アルキル)アミノ基、アミノC₁₋₆アルキル基及びハロゲノ基から選ばれる1ないし3個が置換することもあるピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、チアジアゾリル又はピロリル基が好ましい。より好ましい当該芳香族複素環基の例としては、2-ピリジル基、3-ピリジル基、6-メトキシ-3-ピリジル基、5-メトキシ-2-ピリジル基、4-メチル-2-ピリジル基、5-メチル-2-ピリジル基、6-メチル-3-ピリジル基、6-ヒドロキシー-3-ピリジル基、6-シアノ-3-ピリジル基、6-カルバモイル-3-ピリジル基、4-カルバモイル-2-ピリジル基、5-カルバモイル-2-ピリジル基、4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル基、5-ヒドロキシー-2-ピリジル基、5-シアノ-2-ピリジル基、5-カルボキシル-2-ピリジル基、5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル基、5-アミノメチル-2-ピリジル基、5-クロロ-2-ピリジル基、3-ピリダジニル基、2-ピラジニル基、6-メトキシ-3-ピリダジニル基、5-メトキシ-2-ピラジニル基、5-メトキシ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル基、2-ピロリル基、1-メチル-2-ピロリル基等が挙げられる。

【0042】

一般式 (I) の A_{r1} 及び A_{r2} で示される、1 ないし 3 個の置換基を有することもあるフェニル基としては、 C_{1-6} アルキル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ基、 N 、 N -ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ基、シアノ基及びカルバモイル基から選ばれる 1 ないし 3 個が置換することもあるフェニル基が好ましい。より好ましい当該フェニル基の例としては、フェニル基、4-メチルフェニル基、4-エチルフェニル基、4-N, N -ジメチルアミノフェニル基、3-N, N -ジメチルアミノフェニル基、4-シアノフェニル基、4-カルバモイルフェニル基が挙げられる。

【0043】

一般式 (I) の R_1 で示される基としては、 C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ- C_{1-6} アルキル基、カルバモイル- C_{1-6} アルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル基、ハロゲン- C_{1-6} シクロアルキル基、カルボキシ- C_{1-6} アルキル基、アミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、 N 、 N -ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{3-6} シクロアルキル基、 N 、 N -ジ (C_{1-6} アルキル) アミノ- C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル基、ヒドロキシ- C_{1-6} アルキル- C_{3-6} シクロアルキル基、プロパルギル- C_{3-6} シクロアルキル基、カルバモイル- C_{3-6} シクロアルキル基、 ϵ -アミノカプロラクタム基、 C_{3-6} シクロアルキル- C_{1-6} アルキル基、アゼチジニル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルアゼチジニル基、ピロリジニル基、 $N-C_{1-6}$ アルキルピロリジニル基、ピロリジニル- C_{1-6} アルキル基、 $N-C_{1-6}$ アルキル-ピロリジニル- C_{1-6} アルキル基、テトラヒドロフランニル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロフラン- C_{1-6} アルキル基、フェニル基、 C_{1-6} アルコキシフェニル基、ハロゲンフェニル基、シアノフェニル基、フェニル C_{1-6} アルキル基、ピリジル基、ピリジル- C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。

【0044】

より好ましい R_1 の例としては、 t -ブチル基、ヒドロキシ- t -ブチル基、アミノシクロプロピル基、 N 、 N -ジメチルアミノシクロプロピル基、 N -メチルアゼチジニル基、ピロリジニル基、 N -メチルピロリジニル基、 N 、 N -ジメチルアミノ- t -ブチル基、1-(N 、 N -ジメチルアミノメチル)-1-シクロペンチル基、1-メチル-1-(N -メチルピロリジニル)基、ピロリジニルエチル基、メトキシ- t -ブチル基、テトラヒドロフリル基、テトラヒドロピラニル基、1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル基、1-ヒドロキシメチル-1-シクロヘキシル基、テトラヒドロフリルメチル基、フルオロシクロプロピル基、1-カルバモイル-1-メチルエチル基、1-カルバモイル-1-シクロペンチル基、2-カルバモイル-1-シクロペンチル基、2-カルバモイル-1-シクロヘキシル基、1-カルバモイル-2, 2-ジメチルプロピル基、 ϵ -カプロラクタム-2-イル基、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロヘキシル基、ビスクロヘプチル基、シクロヘキシルメチル基、ネオペンチル基、1-プロパルギル-1-シクロヘキシル基、フェニル基、ピリジル基、メトキシピリジル基、フルオロピリジル基、メトキシフェニル基、フルオロフェニル基、ベンジル基、1-シアノベンジル基、1, 1-ジメチルベンジル基、ピリジルメチル基等が挙げられる。

【0045】

R_2 で示される基としては、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、カルボキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル- C_{1-6} アルキル基、カルバモイル C_{1-6} アルキル基等が挙げられる。より好ましい R_2 の例としては、水素原子、カルバモイルメチル基、カルボキシメチル基、メチル基等が挙げられる。

【0046】

本発明の化合物 (I) の塩としては、本発明の化合物のすべてが塩を形成するとは限らないが、カルボキシル基、アミノ基等を有する場合、および/または A_{r1} 又は A_{r2} がピリジン環等の場合には、塩を形成することができ、更にその塩は溶媒和物を形成する場合もある。ここでいう塩とは、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸の他に、メタンスルホン酸、 p -トルエンスルホン酸、フマル酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸の塩を挙げ

ることができ、またナトリウム、カリウム、カルシウム等のアルカリ金属またはアルカリ土類金属のイオンとの塩も挙げられる。

【0047】

本発明の化合物 (I) の溶媒和物、またはその塩の溶媒和物における溶媒和物とは、結晶の晶出等に用いた溶媒が付加した溶媒和物の他に、空気中の水分を吸収して形成されるものも含む。溶媒の例としては、メタノール、エタノール等の低級アルコールを始め、アセトン、アセトニトリル等の有機溶媒、水等を例として挙げるができる。

【0048】

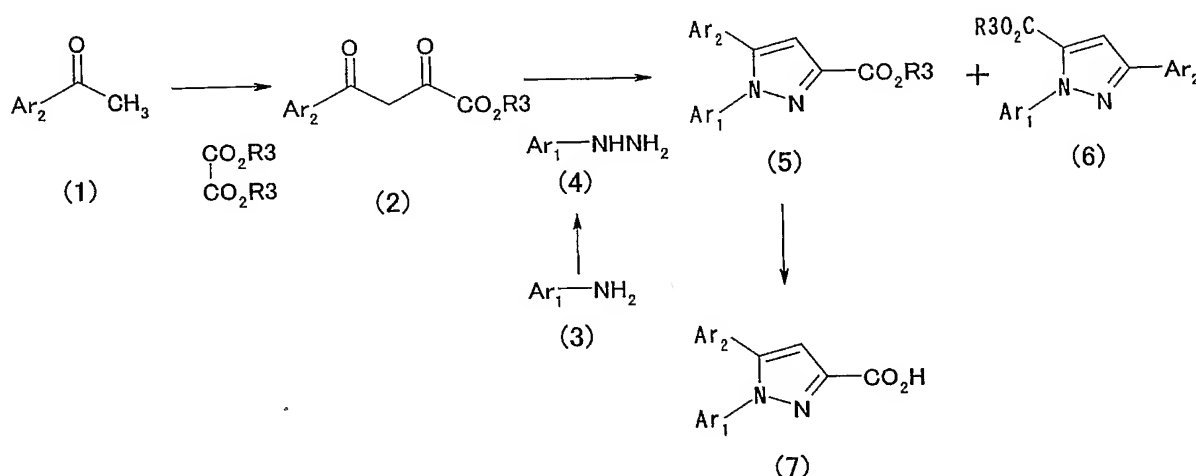
以下に、本発明の化合物 (I) の代表的な製造方法について述べる。

【0049】

本発明の化合物 (I) の製造においては、例えば下記の方法で製造されるピラゾールカルボン酸 (7) を中間体として用いる。

【0050】

【化3】



【0051】

(上記式中、 Ar_1 及び Ar_2 は、前記と同じものを示し、 R_3 はメチル基あるいはエチル基を示す。)

【0052】

化合物 (1) とシュウ酸ジアルキルエステルを N, N -ジメチルホルムアミド等の適当な溶媒に溶解または懸濁し、アルゴン気流下に $-20 \sim 20^\circ\text{C}$ で水素化ナトリウムを添加して攪拌することにより、化合物 (2) を得ることができる。

また、化合物 (2) は、化合物 (1) とシュウ酸ジアルキルエステルをナトリウムアルコキシド (メトキシド、あるいはエトキシド) 存在下にアルコール (メタノール、あるいはエタノール) 溶液中で処理することによっても製造できる。反応温度は、 $-10 \sim 10^\circ\text{C}$ が好ましい。

【0053】

さらに、化合物 (2) は、化合物 (1) のテトラヒドロフラン等不活性溶媒に溶解し -78°C に冷却下、リチウムビス (トリメチルシリル) アミド等の塩基で処理し、シュウ酸ジエチルエステルを添加し攪拌することによっても製造できる。反応温度は、 $-78 \sim 20^\circ\text{C}$ が好ましい。

【0054】

なお、化合物 (1) は、市販のものをを用いるか、あるいは参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造して用いればよい。

【0055】

次いで、化合物 (2) をエタノールに溶解し、室温でヒドラジン誘導体 (4) またはその塩を添加した後、適当量の酢酸を加えて加熱還流することにより化合物 (5) を製造で

きる。その際、位置異性体 (6) が副生するが、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより、容易に化合物 (5) を分離精製することが可能である。

【0056】

上記のピラゾール環形成反応においては、酢酸を添加する代わりに、適当量のトリエチルアミンあるいは濃塩酸を加えて加熱還流してもよく、場合によっては、酢酸、トリエチルアミンや濃塩酸を加えなくても、化合物 (5) を得ることができる。

【0057】

化合物 (5) を常法により加水分解することによりピラゾールカルボン酸 (7) を製造することができる。

【0058】

上記の加水分解反応は、塩基またはルイス酸の存在下で行うことができる。塩基としては、アルカリ金属 (例えば、リチウム、ナトリウム、カリウム等) の水酸化物が挙げられる。その場合の反応温度は、室温～100℃が好ましい。また、ルイス酸としては、例えば三臭化ホウ素が挙げられる。その場合の反応温度は、-20～100℃が好ましく、-5～50℃がより好ましい。

【0059】

上記の方法により得た化合物 (5) は、例えば Ar₁ 上の置換基を有機化学の通常の知識に基づいて修飾を加えることにより、別の化合物 (5) に導くことができる。具体例としては、Ar₁ 上の置換基がクロロ基やブロモ基等のハロゲノ基である化合物 (5) をメタノールに溶解し、ナトリウムメトキシドを加えて加熱還流することにより、Ar₁ 上の置換基がメトキシ基である化合物 (5) (R₃ は、メチル) に導くことができる。また、Ar₁ 上の置換基がクロロ基やブロモ基等のハロゲノ基である化合物 (5) をメタノールとトルエンの混合溶媒に溶解し、ナトリウムメトキシドと臭化銅 (I) 等の触媒を加えて加熱還流することにより、Ar₁ 上の置換基がメトキシ基である化合物 (5) (R₃ は、メチル) を製造することができる。

上記のピラゾール環形成反応において用いるヒドラジン誘導体 (4) またはその塩は、市販のものを用いてもよく、あるいは参考例に記載のようにハロゲン化 Ar₁ にヒドラジンを反応させる方法またはその方法に準じた方法で製造したものを用いてもよい。具体的には、アミン (3) を濃塩酸に溶解し、氷冷下に亜硝酸ナトリウムを加えてジアゾ体に誘導した後、塩化スズ (II) にて処理することによりヒドラジン誘導体 (4) またはその塩を製造できる。その場合の反応温度は、-10～20℃が好ましい。

【0060】

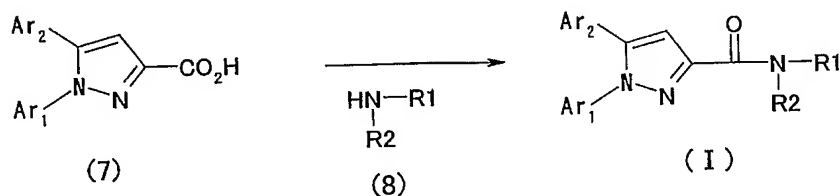
なお、アミン (3) は、市販の化合物を用いるか、あるいは参考例に記載の方法又はその方法に準じた方法で製造して用いればよい。

【0061】

上記の製造法により得られたピラゾールカルボン酸体 (7) をアミン (8) と縮合することにより本発明の化合物 (I) を製造することができる。

【0062】

【化4】



【0063】

(式中、R₁、R₂、Ar₁及びAr₂は前記と同じものを示す。)

【0064】

上記の縮合反応は、ペプチド合成法として一般的に用いられる方法を準用すればよい。一般的に用いられているペプチド合成法としては、例えば、アジド法、酸クロリド法、酸無水物法、DCC（ジシクロヘキシルカルボジイミド）法、活性エステル法、カルボジイミダゾール法、DCC/HOBT（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール）法、水溶性カルボジイミドを使用する方法、ジエチルシアノホスフェートを使用する方法等を挙げることができ、それらの方法は、M. Bodanszky, Y. S. Klausner 及び M. A. Ondetti 著 "Peptide Synthesis" (A Wiley-Interscience publication, New York, 1976年)、G. R. Pettit 著 "Synthetic Peptides" (Elsevier Scientific Publication Company, New York, 1976年)、日本化学会編 "第4版実験化学講座22巻、有機合成IV" (丸善株式会社、1991年) 等に記載されている。これらの縮合反応に用いる溶媒としては、N, N-ジメチルホルムアミド、ピリジン、クロロホルム、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル等の溶媒、あるいはこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、 $-20 \sim 50^{\circ}\text{C}$ が好ましく、 $-10 \sim 30^{\circ}\text{C}$ がより好ましい。アミン(8)は、市販のものを用いてもよく、また文献に記載の方法もしくは製造例に記載の方法、あるいはそれらの方法に準じて製造したものを用いればよい。

【0065】

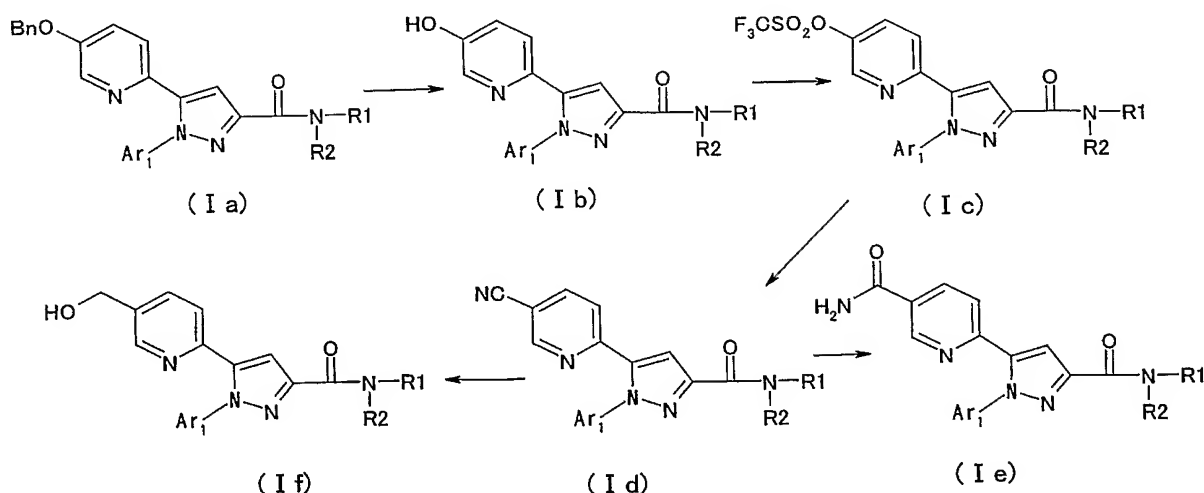
なお、上記の縮合反応において、アミン(8)が水酸基、アミノ基、カルボキシル基等の官能基を有する場合には、予めそれらの官能基を適当な保護基を用いて保護することが必要となることもある。水酸基の保護基としては、tert-ブチル基、ベンジル基等が挙げられ、アミノ基の保護基としては、トリフルオロアセチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジロキシカルボニル基等が挙げられる。官能基がカルボキシル基の場合には、メチルエステルやtert-ブチルエステル等に誘導した後に縮合反応に用いればよい。これらの保護基はそれぞれの保護基に適った条件で切断することが可能である。

【0066】

また、有機化学の通常知識に基づいて、上記方法により製造した本発明中の化合物(I)をさらに修飾を加えることにより、本発明中の別の化合物(I)に導くことができる。たとえば、化合物(Ia)から、ヒドロキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ、シアノ、カルバモイル、ヒドロキシメチル誘導体(Ia~f)を製造することができる。

【0067】

【化5】



【0068】

(式中、Ar₁、R₁及びR₂は、前記と同じものを示し、Bnは、ベンジル基を示す。

【0069】

具体的には、ベンジルオキシ体 (I a) をエタノール等の溶媒に溶解し、10%パラジウム-炭素を触媒として用い接触還元することでヒドロキシ体 (I b) を製造できる。

【0070】

ヒドロキシ体 (I b) を塩化メチレン等溶媒に溶解し、ピリジン等の塩基の存在下に、-50~-50℃で無水トリフルオロメタンスルホン酸と反応させることで化合物 (I c) を製造できる。

【0071】

シアノ体 (I d) は、化合物 (I c) を塩化メチレン等の溶媒に溶解し、シアン化トリ-*n*-ブチルスズとテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) と反応させることで製造できる。反応温度は、10~50℃が好ましい。この反応の条件や試薬等は、有機化学の通常の知識に基づいて適宜選択すればよい。

【0072】

カルバモイル体 (I e) は、シアノ体 (I d) をメタノールとテトラヒドロフラン等の適当な溶媒に溶解し、水酸化ナトリウムを用いて加水分解することで製造できる。反応温度は、0~100℃が好ましい。

【0073】

また、カルバモイル体 (I e) は、シアノ体 (I d) をカルボン酸誘導体へ導いた後、アンモニア水や塩化アンモニウム等と適当な縮合剤を用いて反応させることによっても製造できる。

【0074】

ヒドロキシメチル体 (I f) 体は、シアノ体 (I d) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、水素化ジイソブチルアルミニウムを添加し攪拌後、酸性条件で後処理することでアルデヒド誘導体へ導き、さらに水素化ホウ素ナトリウムで還元することにより製造することができる。反応温度は、-10~50℃が好ましい。

【0075】

本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物は、強力な抗血小板作用を有し、高シェアストレス誘発の血栓症モデルでも有効性を示した。従って、本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物は、ヒトを含む哺乳類において、心筋梗塞、狭心症 (慢性安定狭心症、不安定狭心症等)、虚血性脳血管障害 (一過性脳虚血発作 (TIA)、脳梗塞等)、末梢血管障害、人工血管置換後閉塞、冠動脈インターベンション (冠動脈バイパス術 (CAGB)、経皮経管冠動脈形成術 (PTCA)、ステント留置等) 後の血栓性閉塞、糖尿病網膜症・腎症、心人工弁置換時閉塞、など、血栓・塞栓を原因とする虚血性疾患の予防および/または治療薬として有用である。あるいは、例えば血管手術および血液体外循環等に伴う血栓・塞栓の予防および/または治療剤として有用である。

【0076】

本発明の化合物 (I)、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物を医薬として使用する場合、投与量は患者の年齢、性別、症状等により異なるが、成人1人当たりの1日量は、0.1mg~1gが好ましく、0.5mg~500mgがより好ましい。この場合、1日量を数回に分けて投与することも可能であり、必要な場合には上記の1日量を超えて投薬することも可能である。

本発明の化合物 (I)、それらの塩またはそれらの溶媒和物を含有する医薬は、必要に応じた投与法および剤形により使用可能であり、その製剤は通常用いられている各種製剤の調製法にて、必要に応じて薬学的に許容される担体を配合して、投与法に合致した剤形を選択すればよく、投与法および剤形は特に限定されるものではない。

経口用製剤としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤等の固形製剤の他に、液剤、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁剤、乳剤等の液体製剤を挙げることができる。

注射剤としては、化合物(I)、その塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物を溶解して容器に充填してもよく、またそれを凍結乾燥等によって固形として用時調製の製剤としてもよい。

これらの製剤を調製する場合には、製剤学上許容される添加物、例えば結合剤、崩壊剤、溶解促進剤、滑沢剤、充填剤、賦形剤等を必要に応じて選択して用いることができる。

【実施例】

【0077】

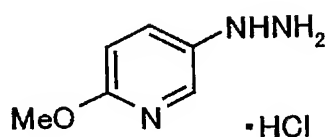
以下に、本発明中の具体的な化合物の製造法を示すとともに、それらの化合物がCOX-1およびCOX-2を阻害することなく強力な血小板凝集抑制作用を示すことを具体的な試験で示す。

【0078】

【参考例1】 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩

【0079】

【化6】



【0080】

5-アミノ-2-メトキシピリジン (6.21 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.795 g) の水 (20 ml) 溶液を60分で滴下し、同温で30分攪拌した。反応液に塩化スズ (II) 2水和物 (39.5 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液を内温約10℃で30分かけて滴下後、室温にて2時間攪拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (75 g) の水 (300 ml) 溶液とジエチルエーテルを加えて分液した。また、水層をジエチルエーテルにて2回抽出した。さらに、水層を食塩で飽和させた後、ジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、濾液に1M-塩酸-エタノール溶液 (50 ml) を加えて攪拌し、析出した固体を濾取後、ジエチルエーテルで洗浄、乾燥して標題化合物 (5.02 g, 57%) を得た。

【0081】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 3.81 (3H, s), 6.82 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.97 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.55-9.20 (1H, br), 10.13-10.50 (3H, br).

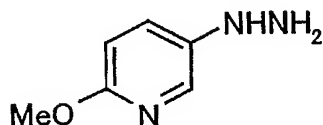
MS (ESI) m/z : 140 ($M+H$) $^+$.

【0082】

【参考例2】 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン

【0083】

【化7】



【0084】

5-アミノ-2-メトキシピリジン (6.207 g) の濃塩酸 (50 ml) 溶液に氷冷下、亜硝酸ナトリウム (3.795 g) の水 (20 ml) 溶液を80分かけて滴下し、同温で30分攪拌した。反応液に塩化スズ (II) 2水和物 (39.5 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液を内温約10℃で60分かけて滴下後、室温にて12.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、水酸化ナトリウム (54 g) の水 (200 ml) 溶液とクロロホルムを加え

不溶物を濾去した後、分液した。さらに、水層をクロロホルムにて2回抽出し、有機層を合わせ無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去して標題化合物(4. 23 g, 60%)を個体として得た。

【0085】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.50–3.68 (2H, br), 3.88 (3H, s), 4.86–5.03 (1H, br), 6.66 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.20 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.77 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

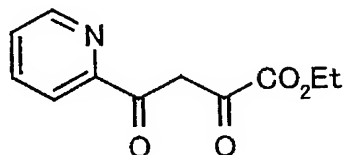
MS (ESI) m/z : 140 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0086】

[参考例3] 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

【0087】

【化8】



【0088】

アルゴン雰囲気下、0℃で60%水素化ナトリウム(0.991 g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30 ml)懸濁液に、2-アセチルピリジン(1.39 ml)を滴下し5分間攪拌後、室温で30分間攪拌した。反応液に、0℃でシュウ酸ジエチル(3.36 ml)を滴下し10分間攪拌後、室温で18時間攪拌した。反応液に水とジエチルエーテルを加え分液し、水層を1規定塩酸水溶液(24.8 ml)で中和し、酢酸エチルを加えて分液した。有機層を水で2回洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し標題化合物(1.12 g, 41%)を固体として得た。

【0089】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.40–1.43 (3H, m), 4.38–4.43 (2H, m), 7.51–7.54 (1H, m), 7.62 (1H, s), 7.89–7.93 (1H, m), 8.18 (1H, d, $J=8.0$ Hz), 8.73 (1H, d, $J=4.4$ Hz).

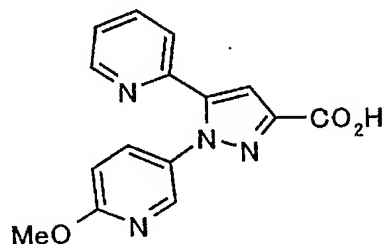
MS (EI) m/z : 221 (M^+).

【0090】

[参考例4] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0091】

【化9】



【0092】

1) 5-ヒドロキシ-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-4,5-ジヒドロ-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 4 の 4 - (2 - ピリジル) - 2, 4 - ジオキソブタン酸エチルエステル (1. 1 0 g) および参考例 2 の 5 - ヒドラジノ - 2 - メトキシピリジン (0. 6 9 2 g) のエタノール (2 2 m l) 溶液を 1 4 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製後、再度シリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン - アセトン) で精製し 5 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (0. 5 7 5 g, 3 4 %) を固体として得た。

【0093】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ : 1. 3 7 - 1. 4 0 (3 H, m), 3. 4 7 - 3. 6 4 (2 H, m), 3. 8 1 (3 H, s), 4. 3 5 - 4. 4 0 (2 H, m), 6. 5 7 - 6. 5 9 (1 H, m), 6. 8 5 (1 H, m), 7. 3 4 - 7. 3 8 (1 H, m), 7. 4 5 - 7. 4 8 (1 H, m), 7. 5 2 - 7. 5 9 (2 H, m), 7. 7 9 - 7. 8 3 (1 H, m), 8. 5 5 - 8. 5 7 (1 H, m).

【0094】

2) 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル

上記 5 - ヒドロキシ - 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (0. 5 4 6 g) のエタノール (1 1 m l) 溶液に、酢酸 (0. 4 5 6 m l) を加え 4 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、及び酢酸エチルを加えて分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン - 酢酸エチル) で精製し 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (0. 5 1 6 g, 1 0 0 %) を固体として得た。

【0095】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z, C D C l₃) δ : 1. 4 3 (3 H, t, $J = 7. 2 \text{ H z}$), 3. 9 5 (3 H, s), 4. 4 6 (2 H, q, $J = 7. 2 \text{ H z}$), 6. 7 6 - 6. 7 8 (1 H, m), 7. 2 2 - 7. 2 8 (2 H, m), 7. 3 5 - 7. 3 7 (1 H, m), 7. 6 6 - 7. 7 1 (2 H, m), 8. 1 1 (1 H, m), 8. 5 2 - 8. 5 4 (1 H, m).

MS (FAB) m/z : 3 2 5 ($M+H$)⁺.

【0096】

3) 標題化合物

上記 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - (2 - ピリジル) - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸エチルエステル (0. 4 3 8 g) のメタノール (8. 8 m l) 溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3. 3 8 m l) を加え 4 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 1 規定塩酸水溶液 (3. 3 8 m l) を加え中和後、水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0. 3 4 4 g, 8 6 %) を固体として得た。

【0097】

$^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z, D M S O - d₆) δ : 3. 8 9 (3 H, s), 6. 8 9 (1 H, d, $J = 8. 8 \text{ H z}$), 7. 3 3 - 7. 3 7 (2 H, m), 7. 6 7 - 7. 7 3 (2 H, m), 7. 8 5 - 7. 8 9 (1 H, m), 8. 1 4 (1 H, d, $J = 2. 4 \text{ H z}$), 8. 4 4 - 8. 4 6 (1 H, m), 1 3. 0 6 (1 H, b r).

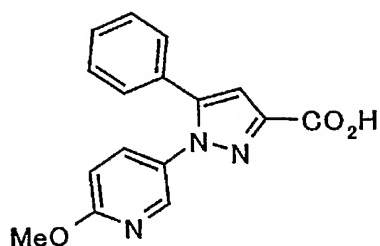
MS (FAB) m/z : 2 9 7 ($M+H$)⁺.

【0098】

[参考例 5] 1 - (6 - メトキシ - 3 - ピリジル) - 5 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 3 - カルボン酸

【0099】

【化10】



【0100】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

アセトフェノン (9.85 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液に、0℃で60%水素化ナトリウム (6.56 g) を加え30分間攪拌した。反応液に、シュウ酸ジエチル (23.97 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (80 ml) 溶液を10分間で滴下し室温で13時間攪拌した。反応液に1規定塩酸 (180 ml) を加え酸性とし、水と酢酸エチルを加え分液した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-フェニル-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (22.96 g, 定量的) を油状物として得た。これ以上精製することなく次の反応に供した。得られた4-フェニル-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステルをエタノール (200 ml) に溶解し、参考例2の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (11.39 g) を加え4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (16.37 g, 61%) を油状物として得た。

【0101】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.93 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.19-7.26 (2H, m), 7.30-7.37 (3H, m), 7.57 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 324 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0102】

2) 標題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (16.37 g) のメタノール (250 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (126 ml) を加え30分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とジエチルエーテルを加え分液した。水層に1規定塩酸水溶液 (140 ml) を加え酸性とし、酢酸エチルを加え抽出し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (13.88 g, 92%) を個体として得た。

【0103】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.10 (1H, s), 7.21-7.27 (2H, m), 7.32-7.39 (3H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.6\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$).

MS (ESI) m/z : 296 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0104】

【参考例6】 3-ヒドラジノピリジン

3-アミノピリジン (5.15 g) の濃塩酸 (54 ml) 溶液に、亜硝酸ナトリウム (

4. 28 g) の水溶液 (20 ml) を内温 0-5℃ で 30 分かけて滴下し、さらに 5 分間攪拌した。この反応液を、塩化スズ (II) 2 水和物 (43.68 g) の濃塩酸 (30 ml) 溶液に内温を 0-10℃ で 1 時間かけて滴下し、さらに 0.5 時間攪拌した。析出した固体を濾取し、この固体をジエチルエーテルで洗浄後、減圧下で乾燥して標題化合物 (16.38 g, 定量的) を得た。

【0105】

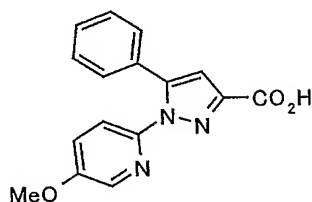
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 7.93 (1H, dd, $J=8.8$, 5.6 Hz), 8.09 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.43 (1H, d, $J=5.6$ Hz), 8.51 (1H, d-like, $J=2.7$ Hz).
MS (ESI) m/z : 109 (M) $^+$.

【0106】

[参考例 7] 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0107】

【化 11】



【0108】

1) 5-アミノ-2-クロロピリジン

2-クロロ-5-ニトロピリジン (20 g) のエタノール (160 ml) と水 (40 ml) 混合溶液に濃塩酸 (1 ml) を加え、室温で還元鉄 (70.5 g) を少しずつ加え、90℃ で 1 時間攪拌した。空冷後、反応液をセライト濾過し、母液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製しアミン体 (15.2 g, 94%) を固体として得た。

【0109】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 3.71 (2H, br s), 6.96 (1H, dd, $J=8.3$, 2.9 Hz), 7.08 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.85 (1H, d, $J=2.9$ Hz).
LC-MS m/z : 129 (M+H) $^+$.

【0110】

2) 5-アセトキシ-2-クロロピリジン

上記 5-アミノ-2-クロロピリジン (18 g) のエタノール (360 ml) 溶液に 48% テトラフルオロホウ酸水溶液 (40.5 ml) を加え、-5℃ に冷却下、亜硝酸 tert-ブチル (23.5 ml) を滴下後、20 分間攪拌した。反応液にジエチルエーテルを加え析出物を濾取し、乾燥することで 6-クロロピリジン-3-ジアゾニウムテトラフルオロホウ酸塩 (32 g, 定量的) を得た。このジアゾニウム塩 (32 g) の無水酢酸 (160 ml) 溶液を徐々に 90℃ まで昇温し 45 分間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液した。有機層を水、飽和食塩水の順に洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 5-アセトキシ-2-クロロピリジン (10 g, 42%) を固体として得た。

【0111】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 2.33 (3H, s), 7.34 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.47 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 8.21 (

1H, d, J = 2.9 Hz).

LC-MSm/z: 172 (M+H)⁺.

【0112】

3) 2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン

上記5-アセトキシ-2-クロロピリジン (10 g) のメタノール (200 ml) 溶液に、炭酸カリウム (400 mg) を加え室温で20時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル) で精製し2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン (6.86 g, 91%) を固体として得た。

【0113】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.24 (1H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 7.29 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.91 (1H, d, J = 2.9 Hz), 10.22 (1H, br).

LC-MSm/z: 130 (M+H)⁺.

【0114】

4) 2-クロロ-5-メトキシピリジン

上記2-クロロ-5-ヒドロキシピリジン (1.30 g) とヨウ化メチル (1.25 ml) のN,N-ジメチルホルムアミド (26 ml) 溶液に、室温で28%ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (2.0 ml) を滴下し1.5時間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し2-クロロ-5-メトキシピリジン (1.40 g, 98%) を固体として得た。

【0115】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 3.85 (3H, s), 7.17-7.25 (2H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.9 Hz).

LC-MSm/z: 144 (M+H)⁺.

【0116】

5) 2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン

上記2-クロロ-5-メトキシピリジン (4.0 g) のヒドラジン-水和物 (30 ml) 溶液を100℃で24時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと1規定水酸化ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン (705 mg, 18%) を油状物質として得た。

LC-MSm/z: 140 (M+H)⁺.

【0117】

6) 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記2-ヒドラジノ-5-メトキシピリジン (705 mg) と参考例5の1) の2,4-ジオキソ-4-フェニルブタン酸エチルエステル (1.12 g) のエタノール (25 ml) 溶液を19時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、さらに有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (705 mg, 43%) をアモルファスとして得た。

【0118】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 1.42 (3H, t, J = 7.1 Hz), 3.88 (3H, s), 4.45 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.03 (1H, s), 7.22-7.32 (6H, m), 7.45 (1H, d, J = 6.8 Hz), 8.05 (1H, d, J = 3.1 Hz).

LC-MS m/z : 324 ($M+H$)⁺.

【0119】

7) 標題化合物

上記 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (700 mg) のメタノール (7 ml) およびテトラヒドロフラン (7 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 ml) を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷冷下、1 規定塩酸水溶液 (3.6 ml) を加えた後、水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (602 mg, 94%) を固体として得た。

【0120】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.89 (3H, s), 7.09 (1H, s), 7.23-7.35 (6H, m), 7.46 (1H, d, $J=6.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J=3.1$ Hz).

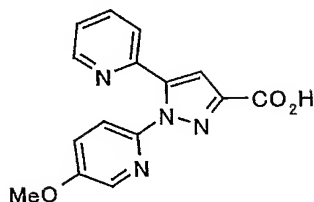
LC-MS m/z : 296 ($M+H$)⁺.

【0121】

[参考例 8] 1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0122】

【化 12】



【0123】

1) 5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン

2, 5-ジブロモピリジン (10.0 g) のピリジン (100 ml) 溶液に、室温でヒドラジン-水和物 (10 ml) を加え、13 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 0.5 規定水酸化ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン (7.61 g, 96%) を固体として得た。

【0124】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 6.67 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.55 (1H, dd, $J=9.0, 2.4$ Hz), 7.64 (1H, s), 8.00 (1H, d, $J=2.4$ Hz).

EI-MS m/z : 188 (M^+).

【0125】

2) 1-(5-ブロモ-2-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 5-ブロモ-2-ヒドラジノピリジン (7.12 g) と参考例 4 の 4-(2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (8.38 g) のエタノール (126 ml) 懸濁液に室温で酢酸 (8.67 ml) を加え、12 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製しジヒドロピラゾール体を得た。このジヒドロピラゾール体のエタノール (146 ml) 溶液に室温で濃塩酸 (4.9 ml) を加え、3 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを

加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し 1-（5-ブロモ-2-ピリジル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（11.6 g, 82%）を固体として得た。

【0126】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 4.45 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.23-7.25 (1H, m), 7.49 (1H, dd, $J=7.8, 0.7$ Hz), 7.72-7.75 (2H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.45-8.46 (1H, m).
EI-MS m/z : 373 (M^+).

【0127】

3) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、室温で上記 1-（5-ブロモ-2-ピリジル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（3.00 g）のメタノール（30 ml）とトルエン（30 ml）混合溶液に、ナトリウムメトキシド（1.74 g）と臭化銅（I）（0.231 g）を加え 47 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水（50 ml）を加え室温で 1 時間 30 分間攪拌した。反応液に水、酢酸（10 ml）、及びメタノール-クロロホルム（1対10）混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し標題化合物（1.68 g, 71%）を固体として得た。

【0128】

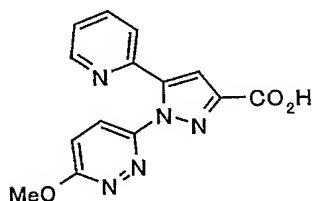
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.17 (3H, s), 7.56-8.71 (8H, m), 13.35 (1H, s).
FAB-MS m/z : 297 ($\text{M}+\text{H}^+$).

【0129】

[参考例 9] 1-（6-メトキシ-3-ピリダジニル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0130】

【化13】



【0131】

A法)

1) 1-（6-クロロ-3-ピリダジニル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン（1.59 g）と参考例 4 の 4-（2-ピリジル）-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル（2.45 g）のエタノール（60 ml）溶液を 6 時間加熱還流後、反応液に濃塩酸（1 ml）を加え、さらに 1 時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製し 1-（6-クロロ-3-ピリダジニル）-5-（2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（1.50 g, 41%）を固体として得た。

【0132】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.46 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.23 (1H, s), 7.24-7.27 (1H, m), 7.62-7.65 (1H, m), 7.69 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.76-7.81 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

LC-MS m/z : 330 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0133】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.50 g) のメタノール (45 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (3 ml) を加え 2 時間加熱還流した。空冷後、反応液を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (480 mg, 34%) を固体として得た。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.99 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.15 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.21-7.23 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.58-7.61 (1H, m), 7.73-7.78 (1H, m), 7.93 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.40-8.41 (1H, m).

LC-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0135】

3) 標題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (475 mg) のエタノール (10 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (3 ml) を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液に氷冷下 1 規定塩酸水溶液 (3 ml) を加え中和後、反応液にクロロホルム-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (300 mg, 66%) を固体として得た。

【0136】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.04 (3H, s), 7.32-7.35 (1H, m), 7.41 (1H, s), 7.49 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.80-7.82 (1H, m), 7.87-7.91 (1H, m), 7.99 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 8.35-8.36 (1H, m).

LC-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0137】

B法)

1) 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル

アルゴン雰囲気下、シュウ酸ジメチル (5.00 g) とナトリウムメトキシド (2.29 g) のメタノール (26 ml) 溶液に、室温で 2-アセチルピリジン (2.56 g) のメタノール (26 ml) 溶液を加え 15 分間攪拌後、60℃で 45 分間攪拌した。空冷後、反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.44 g, 79%) を固体として得た。

【0138】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.94 (3H, s), 7.54–7.50 (1H, m), 7.64 (1H, s), 7.93–7.89 (1H, m), 8.19–8.16 (1H, m), 8.74–8.72 (1H, m).
ESI-MS m/z : 207 (M^+).

【0139】

2) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (4.143 g) と3-クロロ-6-ヒドラジノピリジン (2.891 g) のメタノール (100 ml) 溶液を109時間加熱還流した。反応液に濃塩酸 (2 ml) を加え、さらに6時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、及び飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (3.169 g, 50%) を固体として得た。

【0140】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4.00 (3H, s), 7.24–7.28 (1H, m), 7.24 (1H, s), 7.64 (1H, dt, $J=7.8, 1.2$ Hz), 7.70 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 7.79 (1H, td, $J=7.8, 1.7$ Hz), 8.09 (1H, d, $J=9.0$ Hz), 8.38–8.41 (1H, m).

ESI-MS m/z : 316 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0141】

3) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.981 g) のメタノール (190 ml) 溶液に、室温でナトリウムメトキシド (1.530 g) を加え19時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (19 ml) を加え、減圧下メタノールを留去し得られた残渣に水を加え不溶固体を濾取し、乾燥することで1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.571 g, 87%) を固体として得た。

【0142】

4) 標題化合物

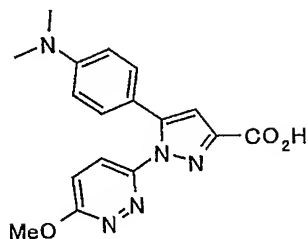
上記1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (2.20 g) のメタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) 混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム水溶液 (15 ml) を加え2.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、1規定塩酸水溶液 (15 ml) とクロロホルム-メタノール (10対1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に*i*-s-o-プロピルエーテルを加え析出個体を濾取し標題化合物 (1.42 g, 47.6%) を得た。

【0143】

[参考例10] 5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0144】

【化14】



【0145】

1) 4-(4-(ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル 4'-ジメチルアミノアセトフェノン (1.224 g) とシュウ酸ジメチル (1.771 g) 及びナトリウムメトキシド (180 mg) を用いて、参考例9のB法)の1)と同様の方法で4-(4-(ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (742 mg, 39%) を個体として得た。

【0146】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.10 (6H, s), 3.93 (3H, s), 6.69 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.92 (2H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 250 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0147】

2) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-(ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(4-(ジメチルアミノフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (742 mg) と3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (473 mg) のメタノール (30 ml) 溶液を18時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-(ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (679 mg, 63%) を個体として得た。

【0148】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (6H, s), 3.98 (3H, s), 6.65 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.97 (1H, s), 7.16 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.90 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 358 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0149】

3) 標題化合物

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-(ジメチルアミノフェニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (679 mg) のメタノール (50 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (307 mg) を加え13時間加熱還流した。反応液に水 (205 μl) を加え、さらに6時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、水層に1規定塩酸水溶液 (3.8 ml) とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (592 mg, 91%) を個体として得た。

【0150】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.97 (6H, s), 4.16 (3H, s), 6.64 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.01 (1H, s), 7.07 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.15 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.60 (1H, d

, $J = 9.0 \text{ Hz}$).

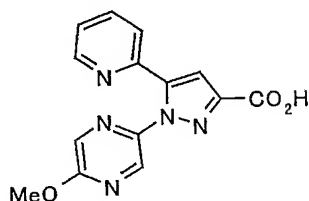
ESI-MS m/z : 340 ($M+H$)⁺.

【0151】

【参考例 11】 1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0152】

【化 15】



【0153】

1) 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン

アミノピラジンより Palamidessi らの方法 (J. Org. Chem., 29 巻, 2491-2492 頁, 1964 年) で合成した 5-クロロ-2-ヒドロキシピラジン (1.84 g) のオキシ塩化リン (28 ml) 溶液を封管中外温 130℃ で 6 時間攪拌した。空冷後、反応液に氷水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のエタノール (14 ml) 溶液にヒドラジン-水和物 (1.39 ml) を加え室温で 150 分間攪拌後、80℃ で 15 分間攪拌した。空冷後、反応液の溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルム-メタノール (1 対 10) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン (0.325 g, 16%) を固体として得た。

【0154】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ : 4.32 (2H, br s), 7.92 (1H, s), 7.99 (1H, s), 8.13 (1H, s).
EI-MS m/z : 144 (M^+).

【0155】

2) 1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

参考例 9 の B 法) の 1) の 4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル (0.414 g) と上記 5-クロロ-2-ヒドラジノピラジン (0.289 g) を用いて、参考例 9 の B 法) の 2) と同様の方法で、1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.260 g, 41%) を固体として得た。

【0156】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 4.00 (3H, s), 7.25-7.28 (2H, m), 7.59-7.61 (1H, m), 7.77-7.81 (1H, m), 8.25-8.28 (1H, m), 8.39-8.41 (1H, m), 8.85-8.88 (1H, m).

FAB-MS m/z : 316 ($M+H$)⁺.

【0157】

3) 標題化合物

上記 1-(5-クロロ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.254 g) のメタノール (5.1 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド (0.13 g) を加え 70 分間加熱還流した。空冷後、水 (5.1

m l) を加え室温で10分間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液(2.41 ml)、水、及びクロロホルムを加え分液し、有機層を減圧下留去し標題化合物(0.237 g, 9%)を固体として得た。

【0158】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.98 (3H, s), 7.29-7.32 (1H, m), 7.37 (1H, s), 7.74-7.87 (2H, m), 8.11 (1H, s), 8.33-8.34 (1H, m), 8.52 (1H, s), 13.15 (1H, br s).

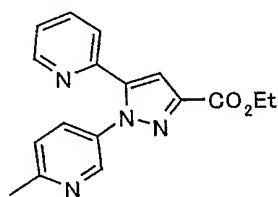
FAB-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0159】

[参考例12] 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0160】

【化16】



【0161】

1) 5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン

6-メチルニコチン酸(5.13 g)のジオキサン(75 ml)溶液に、室温でトリエチルアミン(5.7 ml)、ジフェニルホスホリルアジド(8.8 ml)及びtert-ブタノール(7.1 ml)を加え、100℃で19時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣にクロロホルムと水を加え分液し、有機層を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製し5-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ-2-メチルピリジン(6.79 g, 87%)を個体として得た。この化合物(5.179 g)を用いて参考例2と同様の方法で5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン(0.84 g, 32%)を固体として得た。

【0162】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ : 2.38 (3H, s), 7.06 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=8.3, 2.5\text{ Hz}$), 7.99 (1H, d, $J=2.5\text{ Hz}$).

LC-MS m/z : 124 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0163】

2) 標題化合物

上記5-ヒドラジノ-2-メチルピリジン(1.20 g)と参考例4の4-(2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル(3.48 g)を用いて、参考例5の2)と同様の方法で、標題化合物(0.459 g, 15%)を油状物として得た。

【0164】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t like, $J=7.3\text{ Hz}$), 2.60 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.20-7.50 (4H, m), 7.67-7.80 (2H, m), 8.39 (1H, br), 8.51 (1H, br).

FAB-MS m/z : 309 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

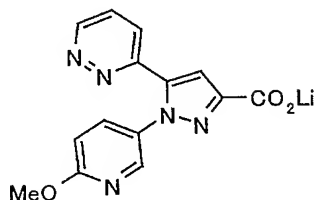
【0165】

[参考例13] 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H

ーピラゾールー3-カルボン酸リチウム塩

【0166】

【化17】



【0167】

1) 4-(3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル

アルゴン雰囲気-78℃冷却下、3-アセチルピリダジン(2.097g)のテトラヒドロフラン(50ml)溶液に1.0M-リチウムビス(トリメチルシリル)アミドのテトラヒドロフラン溶液(19ml)を滴下し1時間攪拌した。反応液にシュウ酸ジメチル(4.055g)のテトラヒドロフラン(35ml)溶液を滴下後、0℃で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を1規定塩酸水溶液で弱酸性とし酢酸エチルを加え抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル(2.63g, 73%)を固体として得た。

【0168】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.97 (3H, s), 7.73 (1H, dd, $J=8.5, 5.1\text{Hz}$), 7.96 (1H, s), 8.28 (1H, dd, $J=8.5, 1.8\text{Hz}$), 9.38 (1H, dd, $J=5.1, 1.8\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 209 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0169】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記4-(3-ピリダジニル)-2,4-ジオキソブタン酸メチルエステル(1.086g)のメタノール(10ml)溶液に、参考例2の5-ヒドラジノー2-メトキシピリジン(726mg)を加え4時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(309mg, 19%)を固体として得た。

【0170】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 4.00 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.43 (1H, s), 7.51 (2H, d, $J=3.4\text{Hz}$), 7.70 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 9.15 (1H, t, $J=3.4\text{Hz}$).
ESI-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0171】

3) 標題化合物

上記1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル(309mg)のメタノール(20ml)溶液に水酸化リチウム-水和物(42mg)を加えて18時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し標題化合物(322mg, 定量)をアモルファスとして得た。

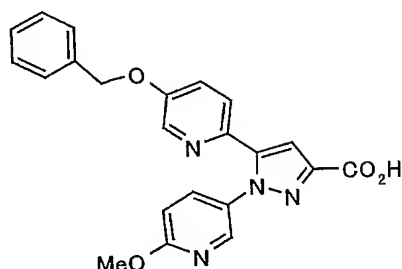
ESI-MS m/z : 298 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0172】

[参考例14] 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0173】

【化18】



【0174】

1) 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン

3-ヒドロキシ-6-メチルピリジン (10.0 g) と炭酸カリウム (38.0) のアセトニトリル (200 ml) 溶液に、室温で臭化ベンジル (10.9 ml) を加え 12 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (4.14 g, 23%) を油状物として得た。

【0175】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.48 (3H, s), 5.08 (2H, s), 7.05 (1H, d, $J=8.5$ Hz), 7.16 (1H, dd, $J=8.5, 2.9$ Hz), 7.31-7.43 (5H, m), 8.26 (1H, d, $J=2.9$ Hz)

EI-MS m/z : 199 (M^+).

【0176】

2) 1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン

上記 5-ベンジルオキシ-2-メチルピリジン (4.13 g) のピリジン (83 ml) 溶液に、室温で二酸化セレン (9.20 g) を加え 61 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣と N, O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩 (2.22 g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (4.37 g)、及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (3.08 g) の N, N-ジメチルホルムアミド (95 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (6.35 ml) を加え 61 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸メトキシメチルアミド (3.75 g, 66%) を油状物として得た。(FAB-MS m/z : 273 ($\text{M}+\text{H})^+$.)

アルゴン雰囲気下 0°C、5-ベンジルオキシピリジン-2-カルボン酸メトキシメチルアミド (3.74 g) のテトラヒドロフラン (75 ml) 溶液に、1.10 M メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 (13.7 ml) を滴下し 40 分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン (1.47 g, 47%) を油状物として得た。

【0177】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.67 (3H, s), 5.18 (2H, s), 7.30-7.45 (6H, m), 8.03 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.39 (1H, d, $J=2.7$ Hz).

EI-MS m/z : 227 (M^+).

【0178】

3) 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、ナトリウムエトキシド (0.874 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、シュウ酸ジエチル (1.75 ml) と上記 1-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル) エタノン (1.46 g) のエタノール (15 ml) 溶液を加え室温で 7 時間攪拌後、60℃で 1 時間攪拌した。空冷後、さらに反応液にナトリウムエトキシド (0.874 g) とシュウ酸ジエチル (1.75 ml) を加え 60℃で 1 時間攪拌した。空冷後、反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層に飽和塩化アンモニウム水溶液とクロロホルムを加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.38 g, 66%) を固体として得た。

【0179】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.42 (3H, m), 4.35-4.42 (2H, m), 5.20 (2H, s), 7.35-7.44 (6H, m), 7.59 (1H, s), 8.14 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 327 (M^+).

【0180】

4) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1.37 g) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (0.699 g) のエタノール (27 ml) 溶液に、酢酸 (0.958 ml) を加え 12 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.50 g, 83%) を固体として得た。

【0181】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 5.10 (2H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.18-7.42 (8H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.10 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.28 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 431 ($M+H$) $^+$.

【0182】

5) 標題化合物

5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.49 g) のメタノール (30 ml) とテトラヒドロフラン (30 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム (8.65 ml) を加え 90 分間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を水とクロロホルムに溶解し 1 規定塩酸水溶液 (8.65 ml) を加え分液した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.27 g, 91%) を固体として得た。

【0183】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 3.95 (3H, s), 5.11 (2H, s), 6.75-6.78 (1H, m), 7.22-7.41 (8H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, dd, $J=2.7, 0.7\text{ Hz}$).

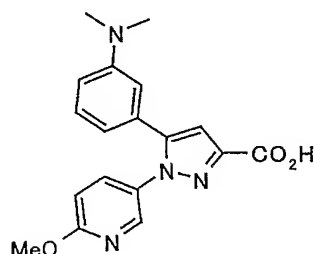
z), 8.30 (1H, dd, $J=2.7, 0.7$ Hz).
 EI-MS m/z : 402 (M^+).

【0184】

【参考例15】 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0185】

【化19】



【0186】

1) 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (1.63 g) のエタノール (20 ml) 溶液に 1-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-エタノン (1.63 g) のエタノール (20 ml) 溶液と シュウ酸ジエチル (3.10 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液に参考例1の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (2.52 g) を加え、14時間半加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.30 g, 90%) を油状物として得た。

【0187】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 2.87 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.1$ Hz), 6.50 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.54-6.55 (1H, m), 6.69 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, s), 7.16 (1H, dd, $J=8.1, 7.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.15 (1H, d, $J=2.7$ Hz).
 ESI-MS m/z : 367 ($M+H$) $^+$.

【0188】

2) 標題化合物

5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (3.30 g) のメタノール (70 ml) 溶液に、1規定水酸化ナトリウム水溶液 (22.5 ml) を加え室温で3時間半攪拌した。析出固体を濾取し標題化合物のナトリウム塩 (1.55 g, 47%) を得た。濾液のメタノールを減圧下留去し、得られた残渣に水を加え1規定塩酸水溶液 (22.5 ml) と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (1.56 g, 51%) をアモルファスとして得た。

【0189】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.88 (6H, s), 3.94 (3H, s), 6.50-6.52 (1H, m), 6.55-6.56 (1H, m), 6.71 (1H, dd, $J=8.3, 2.7$ Hz), 6.74 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.

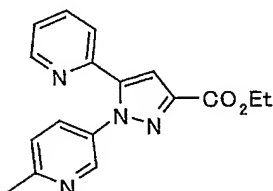
0.9 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=8.3, 7.8$ Hz), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.7$ Hz).
ESI-MS m/z : 339 ($M+H$)⁺.

【0190】

[参考例 16] 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0191】

【化 20】



【0192】

1) 1-(4-メチル-2-ピリジル) エタノン

2-ブプロモ-4-ピコリン (3.0 g) のジエチルエーテル (45 ml) 溶液に -78 °C 冷却下、1.58 M n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (17 ml) を 10 分間で滴下し 20 分間攪拌した。反応液に N,N-ジメチルアセタミド (2.5 ml) を滴下後、徐々に室温まで昇温し 2 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 1-(4-メチル-2-ピリジル) エタノン (1.64 g, 70%) を油状物質として得た。

【0193】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.38 (3H, s), 2.66 (3H, s), 7.23 (1H, dd, $J=4.88, 0.86$ Hz), 7.81 (1H, d, $J=0.86$ Hz), 8.48 (1H, d, $J=4.88$ Hz).

【0194】

2) 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド (1.66 g) のエタノール (50 ml) 溶液にシュウ酸ジエチル (3.3 ml) を室温に加え 10 分間攪拌後、上記 1-(4-メチル-2-ピリジル) エタノン (1.64 g) を加え 30 分間攪拌した。反応液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を 1 規定塩酸水溶液で pH 2 とし、さらにクロロホルムを加えて分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧留去し 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.35 g, 82%) を個体として得た。

【0195】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.40 (3H, t, $J=7.08$ Hz), 2.49 (3H, s), 4.39 (2H, q, $J=7.08$ Hz), 7.38 (1H, d, $J=4.88$ Hz), 7.47 (1H, br), 8.01 (1H, s), 8.60 (1H, d, $J=4.88$ Hz).

EI-MS m/z : 236 ($M+H$)⁺.

【0196】

3) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.35 g) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリジン (1.9 g) のエタノール (100 ml) 溶液を 30 分間加熱還流した。空冷後、濃塩酸 (5 ml) を加え再度 1 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有

機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去しシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン-酢酸エチル）で精製し 1-（6-クロロ-3-ピリダジニル）-5-（4-メチル-2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（1.19 g, 35%）をアモルファスとして得た。

【0197】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.07 (1H, m), 7.21 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.70 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.23 (1H, d, $J=5.13\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 344 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0198】

4) 標題化合物

上記 1-（6-クロロ-3-ピリダジニル）-5-（4-メチル-2-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（1.19 g）のメタノール（30 ml）溶液に、ナトリウムメトキシド（380 mg）を室温で加え 19.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸水溶液とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物（560 mg, 52%）を固体として得た。

【0199】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 2.37 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.20 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.46 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.72 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8.21 (1H, d, $J=8.88\text{ Hz}$).

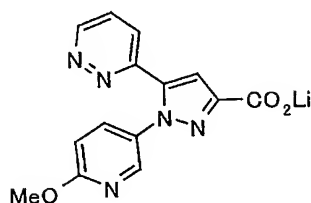
EI-MS m/z : 312 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0200】

[参考例 17] 5-（4-ジメチルアミノフェニル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0201】

【化 21】



【0202】

1) 5-（4-ジメチルアミノフェニル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

ナトリウムエトキシド（1.36 g）のエタノール（50 ml）溶液にシユウ酸ジエチル（2.72 ml）と 4'-ジメチルアミノアセトフェノン（1.632 g）のエタノール（50 ml）溶液を加えて 16 時間加熱還流した。空冷後、参考例 1 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩（2.102 g）を加えて 3 時間加熱還流した。空冷後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル-ヘキサン）で精製し 5-（4-ジメチルアミノフェニル）-1-（6-メトキシ-3-ピリジル）-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル（2.134 g, 58%）を油状物として得た。

【0203】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 2.97 (6H, s), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.62 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.16 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 367 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0204】

2) 標題化合物

上記5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (2.134 g) を用いて、参考例15の2)と同様の方法で標題化合物 (1.777 g, 90%) を個体として得た。

【0205】

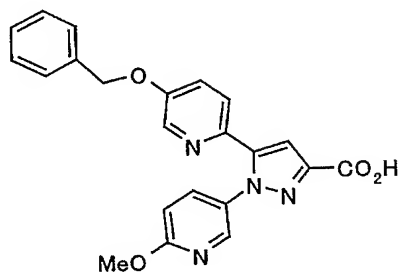
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 2.98 (6H, s), 3.96 (3H, s), 6.63 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.07 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0206】

[参考例18] 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0207】

【化22】



【0208】

1) 3-ヒドラジノピリジン

3-アミノピリジン (13.0 g) を用いて、参考例2と同様の方法で3-ヒドラジノピリジン (12.5 g, 83%) を固体として得た。

【0209】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 4.02 (2H, br s), 6.89 (1H, br s), 7.04-7.12 (2H, m), 7.76-7.78 (1H, m), 8.08-8.08 (1H, m).
EI-MS m/z : 109 (M^+).

【0210】

2) 5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例14の3)の4-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (7.61 g) と上記3-ヒドラジノピリジン (3.04 g) を用いて、参考例14の4)と同様の方法で5-(4-ベンジルオキシフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (7.38 g, 79%) を固体として得た。

【0211】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44-1.41 (3H, m), 4.4

9-4.43 (2H, m), 5.10 (2H, s), 7.20 (1H, s), 7.25 (1H, dd, $J=8.8$, 2.9 Hz), 7.41-7.35 (7H, m), 7.85-7.82 (1H, m), 8.23 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.52-8.52 (1H, m), 8.59 (1H, dd, $J=4.9$, 1.5 Hz).
FAB-MS m/z : 401 (M+H)⁺.

【0212】

3) 標題化合物

上記5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(5.16g)を用いて、参考例14の5)と同様の方法で標題化合物(4.61g, 96%)を固体として得た。

【0213】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 5.50 (2H, s), 7.58-7.58 (1H, m), 7.66-7.85 (7H, m), 8.01 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 8.09-8.12 (1H, m), 8.50 (1H, d, $J=2.9$ Hz), 8.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.92-8.90 (1H, m), 13.40 (1H, br s).

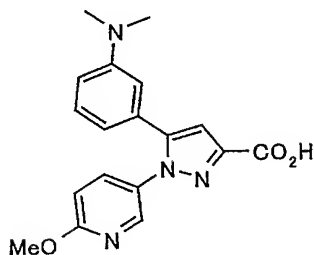
FAB-MS m/z : 373 (M+H)⁺.

【0214】

[参考例19] 1-(5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-ピリジル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0215】

【化23】



【0216】

1) 2-クロロ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール

銅(0.40g)の濃塩酸(60ml)溶液に、0℃で2-アミノ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール(4.0g)を加え、この反応液に亜硝酸ナトリウム(1.88g)の水(17ml)溶液をゆっくり滴下し、10分間攪拌後、室温で4時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し2-クロロ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール(2.99g, 67%)を油状物として得た。

【0217】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.48-1.44 (3H, m), 3.30-3.36 (2H, m).

FAB-MS m/z : 181 (M+H)⁺.

【0218】

2) 5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-1,3,4-チアジアゾール

上記2-クロロ-5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール(2.98g)のエタノール(30ml)溶液に、室温でヒドラジン-水和物(10ml)を加え1時間加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-

1, 3, 4-チアジアゾール (2.60 g, 89%) を固体として得た。

【0219】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.39 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.11 (2H, q, $J=7.3\text{ Hz}$), 4.39 (2H, br s).

EI-MS m/z : 176 (M^+).

【0220】

3) 1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-ピリジル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

参考例9のB法)の1)の4-(2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸メチルエステル (3.04 g) と上記5-エチルチオ-2-ヒドラジノ-1, 3, 4-チアジアゾール (2.59 g) を用いて、参考例9のB法)の2)と同様の方法で1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-ピリジル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (1.41 g, 28%) を固体として得た。

【0221】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43-1.47 (3H, m), 3.29-3.34 (2H, m), 3.98-3.98 (3H, m), 7.20-7.20 (1H, m), 7.30-7.33 (1H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.76-7.81 (1H, m), 8.58-8.56 (1H, m).

EI-MS m/z : 347 (M^+).

【0222】

4) 標題化合物

上記1-(5-エチルチオ-1, 3, 4-チアジアゾール-2-イル)-5-ピリジル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (0.970 g) のメタノール (9.7 ml) とテトラヒドロフラン (9.7 ml) の混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム (6.98 ml) を加え30分間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液 (6.98 ml) とクロロホルム-メタノール混合溶媒を加え分液し、有機層の溶媒を減圧下留去し、標題化合物 (0.929 g, 100%) を固体として得た。

【0223】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.32 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.37 (1H, s), 7.40-7.43 (1H, m), 7.83-7.85 (1H, m), 7.94-7.90 (1H, m), 8.50-8.51 (1H, m), 13.48 (1H, br s).

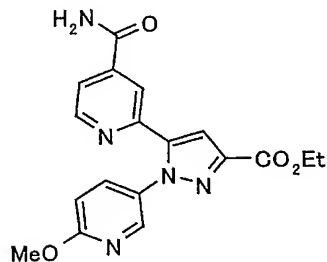
EI-MS m/z : 333 (M^+).

【0224】

[参考例20] 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

【0225】

【化24】



【0226】

1) 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 16 の 2) の 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (2.83 g) と参考例 2 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン (1.67 g) を用いて、参考例 8 の 2) と同様の方法で 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.66 g, 41%) を個体として得た。

【0227】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 2.34 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05-7.06 (1H, m), 7.23-7.24 (2H, m), 7.66-7.69 (1H, m), 8.10 (1H, d, $J=2.8\text{ Hz}$), 8.36 (1H, d, $J=4.8\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 338 (M^+).

【0228】

2) 標題化合物

上記 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.595 g) のピリジン (12 ml) 溶液に、二酸化セレン (0.390 g) を加え 24 時間加熱還流した。空冷後、さらに二酸化セレン (0.390 g) を加え 6 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣と 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.371 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.262 g)、及び塩化アンモニウム (0.471 g) の N,N-ジメチルホルムアミド (12 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (1.50 ml) を加え 14 時間攪拌した。反応液を水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (0.247 g, 38%) を色固体として得た。

【0229】

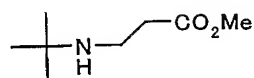
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.95 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.76-6.78 (1H, m), 7.33 (1H, s), 7.54-7.56 (1H, m), 7.65-7.68 (1H, m), 7.85-7.86 (1H, m), 8.08-8.09 (1H, m), 8.61-8.62 (1H, m).
FAB-MS m/z : 368 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0230】

[参考例 21] 3-(N-tert-ブチル)アミノプロピオン酸メチルエステル

【0231】

【化 25】



【0232】

tert-ブチルアミン (1.4 ml) とアクリル酸メチル (1.5 ml) の混合物を 70℃ で 17 時間攪拌した。空冷後、精製せずに次ぎの反応に供した。

【0233】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.10 (9H, s), 2.49 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=6.6\text{ Hz}$), 3.67 (3H, s).

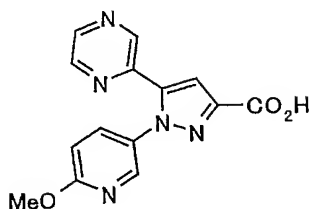
ESI-MS m/z : 160 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0234】

【参考例 22】 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0235】

【化26】



【0236】

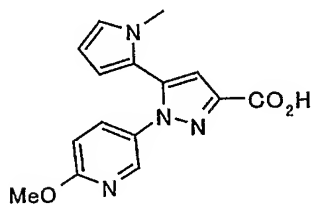
1-(2-ピラジニル)-1-エタノン (1.22 g) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液を -78℃ 冷却下、1.0 M-リチウムビス (トリメチルシリル) アミドのテトラヒドロフラン溶液 (11.0 ml) を加え 55 分間攪拌後、シュウ酸ジエチル (2.05 ml) を加え、徐々に室温に戻し 6 時間半攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (11 ml), 水及びジエチルエーテルを加え分液した。さらに、水層に食塩を加えて飽和後酢酸エチルを加え抽出し、合わせた有機層の溶媒を減圧下留去し 4-(2-ピラジニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステルの粗精製物 (1.83 g, 82%) を固体として得た。この粗精製物 (1.58 g) のエタノール (20 ml) 懸濁溶液に、参考例 1 の 5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (1.50 g) のエタノール (80 ml) 懸濁溶液にトリエチルアミン (1.9 ml) を加えて調整した溶液を加え 19 時間加熱還流した。さらに反応液に酢酸 (5 ml) を加え 1.5 日間加熱還流した。空冷後、反応液に酢酸エチルと飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.05 g, 45%) を固体として得た。得られたこの 1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル体 (1.05 g) のエタノール (30 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (10.0 ml) を加え室温で 16 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (15 ml), 水及び酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物の粗精製物 (0.883 g, 92%) を固体として得た。精製せずに次の反応に供した。

【0237】

【参考例 23】 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-2-ピロリル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0238】

【化27】



【0239】

1-(1-メチル-1H-2-ピロリル)-1-エタノン (1.19 ml) を用い、参考例 22 と同様の方法で標題化合物の粗精製物 (2.57 g, 定量) をアモルファスとして得た。

【0240】

[参考例24] 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

1) 4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

4-ブロモアセトフェノン(8.50g)、シュウ酸ジエチル(11.6ml)及びナトリウムエトキシドを用い参考例16の2)と同様の方法で4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(10.4g, 81%)を固体として得た。

【0241】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.40-1.43 (3H, m), 4.38-4.43 (2H, m), 7.03 (1H, s), 7.67-7.63 (2H, m), 7.84-7.87 (2H, m).

FAB-MS m/z : 299, 301 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0242】

2) 5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(4-ブロモフェニル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル(7.00g)と参考例18の1)の3-ヒドラジノピリジン(2.55g)を用いて、参考例8の2)と同様の方法で5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(3.83g, 44%)を固体として得た。

【0243】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.47 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 7.07-7.10 (3H, m), 7.34-7.38 (1H, m), 7.47-7.51 (2H, m), 7.71-7.74 (1H, m), 8.58-8.57 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$).

EI-MS m/z : 371, 373 (M^+).

【0244】

3) 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

アルゴン雰囲気下、上記5-(4-ブロモフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(1.50g)、シアン化亜鉛(0.284g)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.233g)のN,N-ジメチルホルムアミド(30ml)溶液を100℃で18時間攪拌した。さらに、空冷後、シアン化亜鉛(2.35g)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(1.864g)を追加し100℃にて30時間攪拌した。空冷後、反応液に2規定アンモニア水溶液と酢酸エチル-クロロホルム混合溶媒を加え分液し、有機層を水洗後無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.460g, 36%)をアモルファスとして得た。

【0245】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.44 (3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 4.48 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.33-7.36 (2H, m), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 4.8\text{Hz}$), 7.64-7.67 (2H, m), 7.76-7.73 (1H, m), 8.56 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.66 (1H, dd, $J=4.8, 1.6\text{Hz}$).

EI-MS m/z : 318 (M^+).

【0246】

4) 標題化合物

上記5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(0.455g)のテトラヒドロフラン(9ml)懸濁液に、室

温で水酸化リチウム一水和物 (66.0 mg) の水 (4.5 ml) 溶液を加え 80 分間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (1.65 ml) とクロロホルム-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液した。有機層溶媒を減圧下留去し標題化合物 (0.384 g, 93%) を固体として得た。

【0247】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 7.58–7.58 (1H, m), 7.79–7.86 (3H, m), 8.13–8.18 (3H, m), 8.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.96–8.97 (1H, m), 13.49 (1H, br s)

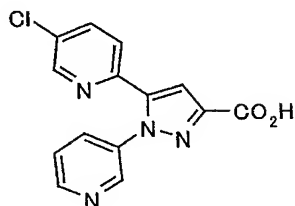
EI-MS m/z : 290 (M^+).

【0248】

[参考例 25] 5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0249】

【化 28】



【0250】

1) 2-ブロモ-5-クロロピリジン

0℃で2-アミノ-5-クロロピリジン (5 g) の 47% 臭化水素酸溶液 (50 ml) に臭素 (12 ml) を加え、さらにこの反応液に亜硝酸ナトリウム (15 g) の水 (20 ml) 溶液を滴下し 1 時間攪拌した。反応液に水酸化ナトリウム (32 g) の水 (80 ml) 溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 2-ブロモ-5-クロロピリジン (6.8 g, 91%) を個体として得た。

【0251】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 7.44 (1H, d, $J=8.42$ Hz), 7.54 (1H, m), 8.36 (1H, s).

【0252】

2) 1-(5-クロロ-2-ピリジル) エタノン

2-ブロモ-5-クロロピリジン (6.8 g) のジエチルエーテル (45 ml) 溶液を -78℃ 冷却下、1.56 M-n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (27 ml) を滴下後、N,N-ジメチルアセタミド (5 ml) を滴下し 30 分間攪拌した。反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、さらに酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 1-(5-クロロ-2-ピリジル) エタノン (3.26 g, 59%) を固体として得た。

【0253】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 2.70 (3H, s), 7.80 (1H, dd, $J=8.42, 2.32$ Hz), 8.00 (1H, d, $J=8.42$ Hz), 8.62 (1H, d, $J=2.32$ Hz).

【0254】

3) 4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

ナトリウムメトキシド (2.26 g) のエタノール (100 ml) 溶液にシュウ酸ジメチル (5 g) を加え 5 分間攪拌後、さらに 1-(5-クロロ-2-ピリジル) エタノン (

3. 26 g) を加え室温で45分間攪拌した。反応溶液に水を加えジエチルエーテルで洗浄後、水層を1規定塩酸水溶液で酸性としクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4. 12 g, 77%) を個体として得た。

【0255】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 42 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 4. 41 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7. 64 (1H, s), 7. 87 (1H, dd, $J=8.42, 2.44\text{ Hz}$), 8. 11 (1H, d, $J=8.42\text{ Hz}$), 8. 67 (1H, d, $J=2.44\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 256 ($M+H$)⁺.

【0256】

4) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(5-クロロ-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (1 g) と3-クロロ-6-ヒドラジノピリジン (735 mg) を用いて、参考例9のA法) の1) と同様の方法で、1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (500 mg, 35%) を個体として得た。

【0257】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1. 42 (3H, t, $J=3.52\text{ Hz}$), 4. 47 (2H, q, $J=3.52\text{ Hz}$), 7. 28 (1H, s), 7. 58 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 7. 76 (1H, d, $J=8.30\text{ Hz}$), 7. 93 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8. 11 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8. 34 (1H, s).

【0258】

5) 標題化合物

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(5-クロロ-2-ピリジル) ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (500 mg) のメタノール (10 ml) 溶液にナトリウムメトキシド (150 mg) を加え、室温で15時間攪拌した。反応液に1規定塩酸水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し標題化合物 (483 mg、定量) をアモルファスとして得た。

【0259】

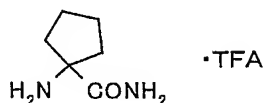
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 4. 12 (3H, s), 7. 15 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7. 19 (1H, s), 7. 57 (1H, dd, $J=8.42, 2.81\text{ Hz}$), 7. 75 (1H, dt, $J=8.42, 2.81\text{ Hz}$), 7. 97 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 8. 40 (1H, s).
EI-MS m/z : 332 ($M+H$)⁺.

【0260】

[参考例26] 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩

【0261】

【化29】



【0262】

1-アミノ-1-シクロペンタンカルボン酸 (6. 45 g) のテトラヒドロフラン (60 ml) 溶液に、ジ t e r t -ブチルジカルボナート (12. 0 g) と6規定水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加え室温で20時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え弱酸性と

シクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンタンカルボキサン酸を得た。(FAB-MS m/z : 230 (M+H)⁺.)

得られたカルボン酸体のジクロロメタン(100ml)溶液に、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(10.2g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(14.4g), 28%アンモニア水(5ml)、及びトリエチルアミン(11ml)を加え室温で16時間攪拌した。反応液に水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-シクロペンタンカルボキサミド(2.85g, 25%)を得た。(FAB-MS m/z : 229 (M+H)⁺.)

上記カルボキサミド体(2.85g)のジクロロメタン(20ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(4ml)を加え4時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し標題化合物(2.16g, 71%)を得た。

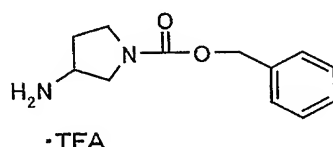
FAB-MS m/z : 129 (M+H)⁺.

【0263】

[参考例27] 3-アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸塩

【0264】

【化30】



【0265】

1) 3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル

ピロリジン-3-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1.862g)とトリエチルアミン(1.39ml)のジクロロメタン(20ml)溶液に、氷冷下クロロギ酸ベンジル(1.43ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を5%クエン酸水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.676g, 83%)を固体として得た。

【0266】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.44 (9H, s), 1.74-1.89 (1H, br m), 2.07-2.19 (1H, br m), 3.19-3.31 (1H, br m), 3.42-3.53 (2H, br m), 3.62-3.70 (1H, m), 4.13-4.27 (1H, br), 4.52-4.66 (1H, br), 5.12 (2H, s), 7.25-7.41 (5H, m).

【0267】

2) 標題化合物

上記3-(N-tert-ブトキシカルボニル)アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.676g)のジクロロメタン(10ml)溶液に、アニソール(2ml)とトリフルオロ酢酸(8ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し標題化合物(2.691g, 96%)を固体として得た。

【0268】

¹H-NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ : 1.89-2.03 (1H, br m), 2.12-2.27 (1H, br m), 3.29-3.75 (5H, m), 3.7

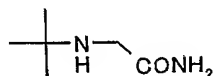
8-3.87 (1H, br), 5.08 (2H, s), 7.28-7.43 (5H, m), 8.05-8.25 (3H, br s). ESI-MS m/z : 221 (M+H)⁺.

【0269】

[参考例 28] 2-(N-tert-ブチルアミノ)アセタミド

【0270】

【化 31】



【0271】

tert-ブチルアミン (0.946 ml) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 溶液に、氷冷下炭酸カリウム (993 mg) とプロモアセタミド (810 mg) の N, N-ジメチルホルムアミド (2 ml) 溶液を加え室温で 20 時間攪拌した。反応液を濾過し、母液溶媒を減圧下留去し、さらにトルエンを加え減圧下共沸留去し標題化合物 (610 mg, 79%) を個体として得た。

【0272】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.19 (9H, s), 3.24 (2H, s).

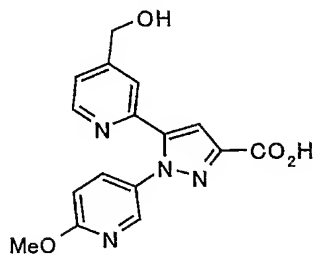
LC-MS m/z : 129 (M-H)⁺.

【0273】

[参考例 29] 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸

【0274】

【化 32】



【0275】

1) 2-アセチル-4-メチルピリジン

2-ブロモ-4-ピコリン (4 g) のジエチルエーテル (60 ml) 溶液に、-78℃ 冷却下 1.58 M-n-ブチルリチウムのヘキサン溶液 (22 ml) を 5 分間かけて滴下し 5 分間攪拌した。反応液に、N, N-ジメチルアセタミド (3.3 ml) を滴下し室温で 14.5 時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し 2-アセチル-4-メチルピリジン (1.86 g, 59%) を油状物として得た。

【0276】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 2.42 (3H, s), 2.72 (3H, s), 7.29 (1H, dd, J=4.94, 0.67 Hz), 7.86 (1H, d, J=0.67 Hz), 8.54 (1H, d, J=4.94 Hz).

【0277】

2) 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル

上記 2-アセチル-4-メチルピリジン (1.86 g) とシュウ酸ジエチル (3.74 ml) を用いて、参考例 14 の 3) と同様の方法で 4-(4-メチル-2-ピリジル)-

2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.82 g) を固体として得た。

【0278】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.51 (3H, s), 4.36 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.43 (2H, br), 8.03 (1H, s), 8.65 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 236 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0279】

3) 5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記4-(4-メチル-2-ピリジル)-2, 4-ジオキソブタン酸エチルエステル (3.82 g) と参考例1の5-ヒドラジノ-2-メトキシピリジン塩酸塩 (5.1 g) のエタノール (70 ml) 懸濁液に、トリエチルアミン (3.4 ml) を加え2時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し析出固体をヘキサンと酢酸エチル (3対1) 混合溶媒で洗浄し5-(4-シメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得た。洗浄濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-酢酸エチル) で精製し5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステルを得、先の固体と合わせ1.20 g (26%) を得た。

【0280】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.35 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 6.75 (1H, dd, $J=8.79, 0.61\text{ Hz}$), 7.05 (1H, dd, $J=5.13, 1.59, 0.73\text{ Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=0.73\text{ Hz}$), 7.24 (1H, s), 7.67 (1H, dd, $J=2.81, 8.79\text{ Hz}$), 8.09 (1H, dd, $J=2.81, 0.49\text{ Hz}$), 8.35 (1H, d, $J=0.49, 5.13\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 339 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0281】

4) 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記5-(4-メチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (774 mg) のピリジン (6 ml) 溶液に、室温で二酸化セレン (1.77 g) を加え120℃で7日間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.14 g, 定量) をアモルファスとして得た。

【0282】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.46 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.36 (1H, s), 7.70 (1H, dd, $J=2.69, 8.79\text{ Hz}$), 7.84 (1H, dd, $J=4.88, 1.47\text{ Hz}$), 8.07 (1H, s), 8.12 (1H, d, $J=2.69\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=4.88\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0283】

5) 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

上記 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.14 g) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液に、0℃冷却下ボラン-硫化ジメチル錯体 (0.95 ml) を滴下し室温で 18.5 時間攪拌した。反応液に水と氷酢酸 (1対2) 混合溶媒と酢酸エチルを加え分液し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg, 23%) を油状物として得た。

【0284】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 3.94 (3H, s), 4.45 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.22 (1H, ddd, $J=5.01, 1.59, 0.85\text{ Hz}$), 7.25 (1H, s), 7.43 (1H, dd, $J=1.59, 0.85\text{ Hz}$), 7.67 (1H, dd, $J=2.69, 8.79\text{ Hz}$), 8.08 (1H, dd, $J=2.69, 0.61\text{ Hz}$), 8.45 (1H, dd, $J=0.61, 5.01\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 355 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0285】

6) 標題化合物

上記 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (250 mg) を用いて、参考例 16 の 4) と同様の方法で標題化合物 (232 mg, 定量) で得た。

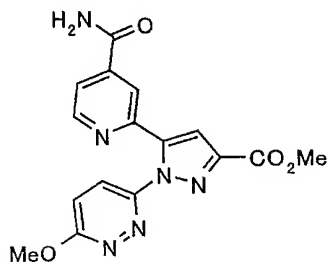
EI-MS m/z : 327 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0286】

[参考例 30] 5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

【0287】

【化 33】



【0288】

1) 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル

参考例 29 の 2) の 4-(4-メチル-2-ピリジル)-2,4-ジオキソブタン酸エチルエステル (4.46 g) と 3-クロロ-6-ヒドラジノピリダジン (3.6 g) を用いて、参考例 9 の 1) と同様の方法で 1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (1.79 g, 27%) をアモルファスとして得た。

【0289】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.43 (3H, t, $J=7.08\text{ Hz}$), 2.41 (3H, s), 4.48 (2H, q, $J=7.08\text{ Hz}$), 7.07 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.47 (1H, s), 7.69 (1H, d, $J=9.0$).

3 Hz), 8.08 (1H, d, J=9.03 Hz), 8.23 (1H, d, J=4.88 Hz).

EI-MS m/z: 344 (M+H)⁺.

【0290】

2) 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記1-(6-クロロ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル (600 mg) を用いて、参考例9のA法)の2)と同様の方法で1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (455 mg, 84%) を固体として得た。

【0291】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ: 2.40 (3H, s), 3.99 (3H, s), 4.10 (3H, s), 7.04 (1H, m), 7.15 (1H, d, J=9.28 Hz), 7.21 (1H, s), 7.44 (1H, s), 7.93 (1H, d, J=9.28 Hz), 8.24 (1H, d, 4.88 Hz).

EI-MS m/z: 326 (M+H)⁺.

【0292】

3) 5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル

上記1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (147 mg) を用いて、参考例29の4)と同様の方法で5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (64 mg, 40%) を得た。

【0293】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 3.88 (3H, s), 4.02 (3H, s), 7.49 (1H, d, J=9.28 Hz), 7.59 (1H, s), 7.75 (1H, d, J=5.01 Hz), 8.01 (1H, d, J=9.28 Hz), 8.15 (1H, s), 8.54 (1H, d, J=5.01 Hz).

EI-MS m/z: 356 (M+H)⁺.

【0294】

4) 標題化合物

上記5-(4-カルボキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (64 mg) のN,N-ジメチルホルムアミド (3 ml) 溶液に、室温で塩化アンモニウム (14 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (30 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド (41 mg)、トリエチルアミン (75 μl) を加え19時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (29 mg, 45%) を固体として得た。

【0295】

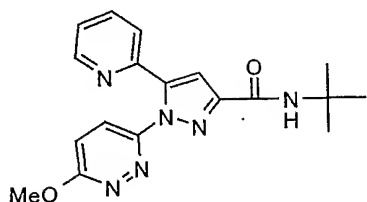
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃ & CD₃OD) δ: 3.98 (3H, s), 4.09 (3H, s), 7.38 (1H, d, J=9.28 Hz), 7.74 (1H, dd, J=1.58, 5.13 Hz), 7.81 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=9.28 Hz), 8.13 (1H, s), 8.50 (1H, d, J=5.13 Hz).

【0296】

[実施例1] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0297】

【化34】



【0298】

参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.250g)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(0.177g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(0.125g)のN,N-ジメチルホルムアミド(5ml)溶液に、tert-ブチルアミン(0.0967ml)及びトリエチルアミン(0.129ml)を加え室温で43時間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し標題化合物(0.185g, 63%)を固体として得た。

【0299】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.12 (3H, s), 6.83 (1H, s), 7.12 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.18-7.21 (1H, m), 7.20 (1H, s), 7.59-7.61 (1H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 8.35-8.37 (1H, m).

EI-MS m/z : 352 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85.

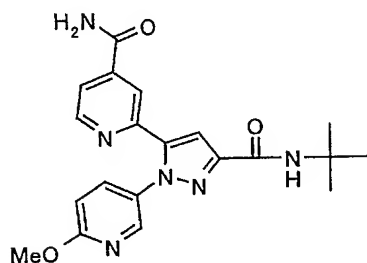
実測値: C, 61.19; H, 5.48; N, 23.70.

【0300】

[実施例2] N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0301】

【化35】



【0302】

参考例20の5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸エチルエステル(286mg)と水酸化リチウム-水和物(99.2mg)のテトラヒドロフラン(20ml)、エタノール(20ml)、及び水(20ml)懸濁液を室温で18時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に1規定塩酸水溶液(1.56ml)を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸リチウム塩の粗生成物を得た。このカルボン酸リチウム塩と1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(286mg)のN,N-ジメチルホルムアミド(

20 ml) 溶液に、室温で *tert*-ブチルアミン (0.278 ml) と 1-エチル-3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (358 mg) を加え 40 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に酢酸エチルと水を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標題化合物 (255 mg, 76%) を個体として得た。

【0303】

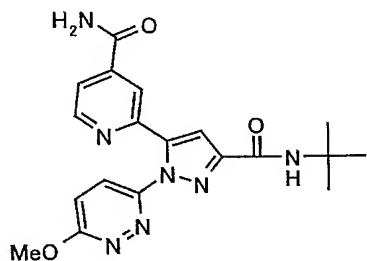
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.41 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.88 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.37 (1H, s), 7.39 (1H, br s), 7.70 (1H, dd, $J=5.0, 1.6$ Hz), 7.74 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.79 (1H, br s), 8.15-8.15 (1H, m), 8.19 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 8.30 (1H, br s), 8.54 (1H, dd, $J=5.1, 0.7$ Hz).
ESI-MS m/z : 395 (M+H) $^+$.

【0304】

[実施例 3] N-*tert*-ブチル-5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0305】

【化 36】



【0306】

参考例 30 の 4) の 5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸メチルエステル (29 mg) のテトラヒドロフラン (4 ml) と水 (1 ml) 混合溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (6 mg) を加え 1.5 時間攪拌した。反応溶液に 1 規定塩酸水溶液 (0.07 ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣と *tert*-ブチルアミン (51 μ l) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (10 mg, 30%) を得た。

【0307】

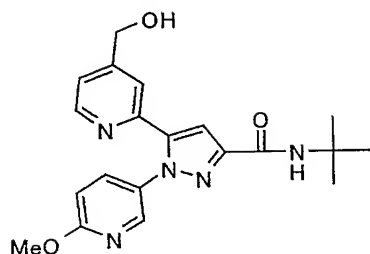
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl $_3$) δ : 1.49 (9H, s), 4.11 (3H, s), 6.82 (1H, s), 7.16 (1H, d, $J=9.38$ Hz), 7.57 (1H, dd, $J=5.01, 1.71$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=9.38$ Hz), 7.93 (1H, d, $J=1.71$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=5.01$ Hz).
FAB-MS m/z : 396 (M+H) $^+$.

【0308】

[実施例 4] N-*tert*-ブチル-5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0309】

【化 37】



【0310】

参考例 29 の 5- (4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル) -1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (232 mg) と tert-ブチルアミン (0.3 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (13 mg, 5%) を固体として得た。

【0311】

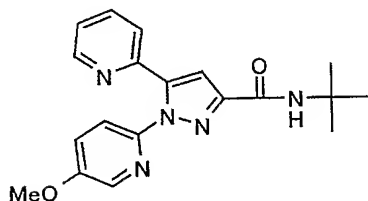
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.95 (3H, s), 4.74 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 6.86 (1H, br), 7.14 (1H, s), 7.20 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$), 7.48 (1H, s), 7.59 (1H, dd, $J=8.79, 2.56\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.56\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=5.01\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 382 ($M+H$) $^+$.

【0312】

[実施例 5] N-tert-ブチル-1- (5-メトキシ-2-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0313】

【化 38】



【0314】

参考例 8 の 1- (5-メトキシ-2-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.250 g) と tert-ブチルアミン (0.194 ml) を用い、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.154 g, 51%) を固体として得た。

【0315】

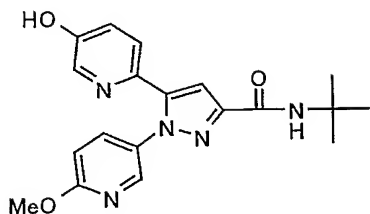
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.89 (3H, s), 6.87 (1H, br s), 7.16-7.20 (2H, m), 7.31 (1H, d, $J=8.8, 3.2\text{ Hz}$), 7.43-7.47 (2H, m), 7.67-7.72 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.41-8.42 (1H, m).
EI-MS m/z : 351 (M^+).

【0316】

[実施例 6] N-tert-ブチル-5- (4-ヒドロキシ-2-ピリジル) -1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0317】

【化39】

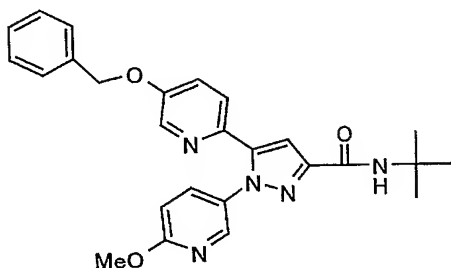


【0318】

1) N-tert-ブチル-5-(4-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0319】

【化40】



【0320】

参考例14の5-(4-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.203g)とtert-ブチルアミン(0.105ml)を用いて、実施例1と同様の方法でN-tert-ブチル-5-(4-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.195g, 84%)をアモルファスとして得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 5.10 (2H, s), 6.75 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 6.82 (1H, s), 7.11-7.12 (1H, m), 7.23-7.41 (7H, m), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.23-8.24 (1H, m).
 EI-MS m/z : 457 (M^+).

【0321】

2) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-5-(4-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.190g)のメタノール(39ml)溶液に、10%パラジウム-炭素(50%wet, 0.19g)を加え水素雰囲気下室温で8時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製し標題化合物(0.115g, 75%)を固体として得た。

【0322】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.96 (1H, br s), 7.05 (1H, s), 7.16-7.26 (2H, m), 7.58 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (2H, m), 8.91 (1H, br s).

EI-MS m/z : 367 (M^+).

元素分析: $C_{19}H_{21}N_5O_3 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C, 61.36; H, 5.83; N, 18.83.

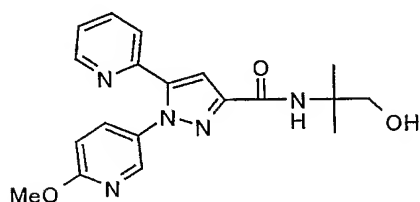
実測値: C, 61.35; H, 5.65; N, 18.74.

【0323】

[実施例7] N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0324】

【化41】



【0325】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (200 mg)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (0.195 g)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.137 g) と 1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチルアミン (67 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に、トリエチルアミン (0.3 ml) を加え室温で24時間攪拌した。反応液に、水とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し標題化合物 (180 mg, 66%) を固体として得た。

【0326】

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.26 (6H, s), 3.72 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 3.96 (3H, s), 4.90 (1H, t, $J=6.1$ Hz), 6.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.03 (1H, br s), 7.21-7.26 (2H, m), 7.43 (1H, dd, $J=7.8, 0.7$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.71-7.74 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.47-8.50 (1H, m).

EI-MS m/z : 367 (M^+).

元素分析: $C_{19}H_{21}N_5O_3 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C, 61.36; H, 5.83; N, 18.83.

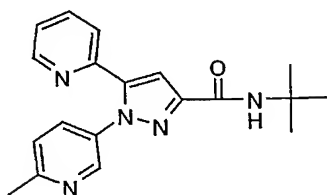
実測値: C, 61.52; H, 5.56; N, 18.95.

【0327】

[実施例8] N-tert-ブチル-1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0328】

【化42】



【0329】

参考例12の1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラ

ゾール-3-カルボン酸エチルエステル (0.236 g) のテトラヒドロフラン (2 ml)、エタノール (0.5 ml)、及び水 (1 ml) の混合溶液に、室温で水酸化リチウム-水和物 (40.7 mg) を加え 1 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (0.070 ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し 1-(6-メチル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸のリチウム塩を得た。これ以上の精製をせず、次の反応に供した。

得られたカルボン酸のリチウム塩を N, N-ジメチルホルムアミド (4.0 ml) に溶解し、室温で 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.166 g), 1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド塩酸塩 (0.229 g), 及び tert-ブチルアミン (0.241 ml) を加え 3 日間攪拌した。反応液に水とクロロホルム-メタノール (15 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (0.137 g, 54%) をアモルファスとして得た。

【0330】

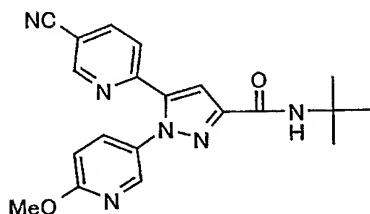
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 2.60 (3H, s), 6.84 (1H, br), 7.18-7.30 (3H, m), 7.47 (1H, d like, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.63 (1H, dd, $J=8.1, 2.7\text{ Hz}$), 7.72 (1H, t like, $J=8.1\text{ Hz}$), 8.40 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.45-8.55 (1H, m).
ESI-MS m/z : 336 ($M+H$) $^+$.

【0331】

[実施例 9] N-tert-ブチル-5-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0332】

【化 43】



【0333】

1) トリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル
アルゴン雰囲気下、実施例 6 の N-tert-ブチル-5-(4-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.47 g) とピリジン (1.79 ml) のジクロロメタン (49 ml) 溶液に、室温で無水トリフルオロメタンスルホン酸 (1.24 ml) を滴下し 1 時間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製しトリフルオロメタンスルホン酸体 (2.83 g, 84%) を固体として得た。

【0334】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.79 (1H, dd, $J=8.8, 0.7\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.25-7.27 (1H, m), 7.56-7.66 (3H, m), 8.11-8.12 (1H, m), 8.41 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$).
EI-MS m/z : 499 (M^+).

【0335】

2) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、室温でシアン化トリ-*n*-ブチルスズ (5.62 g) とテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (7.70 g) のジクロロメタン (61 ml) 懸濁液を 2 時間加熱還流し、空冷後、上記トリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル (2.22 g) のジクロロメタン (50 ml) 溶液を滴下し、さらに、22 時間加熱還流した。空冷後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌し、反応液をセライトを用いて濾過し得られた濾液にクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製し標題化合物 (1.50 g, 90%) を固体として得た。

【0336】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.79-6.81 (2H, m), 7.33 (1H, s), 7.57-7.60 (2H, m), 7.95-7.97 (1H, m), 8.09 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.68 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 376 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 63.82; H, 5.36; N, 22.33.

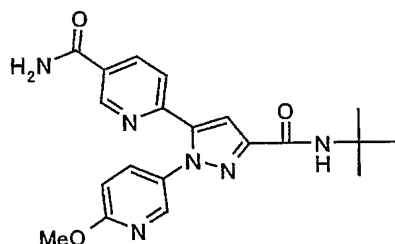
実測値: C, 63.76; H, 5.32; N, 22.36.

【0337】

[実施例 10] N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0338】

【化 44】

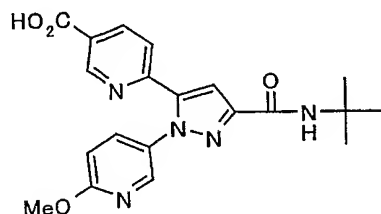


【0339】

1) 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸

【0340】

【化 45】



【0341】

実施例 8 の N-tert-ブチル-5-(4-シアノ-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.70 g) のメタ

ノール (14 ml) とテトラヒドロフラン (14 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム (9.30 ml) を加え 7 時間加熱還流した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、水層に 1 規定塩酸水溶液を加え酸性とした後、クロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸 (0.572 g, 78%) を固体として得た。

【0342】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.87 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.56 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.11 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.32-8.35 (1H, m), 9.08 (1H, d, $J=1.5$ Hz).

EI-MS m/z : 395 (M^+).

【0343】

2) 標題化合物

上記 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸 (0.250 g) と塩化アンモニウム (0.169 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.116 g, 47%) を固体として得た。

【0344】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 3.96 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.85 (1H, br s), 7.30 (1H, s), 7.52-7.54 (1H, m), 7.59 (1H, dd, $J=8.8$, 2.7 Hz), 8.10 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.19-8.21 (1H, m), 8.90 (1H, d, $J=1.7$ Hz).

EI-MS m/z : 394 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 60.90; H, 5.62; N, 21.31.

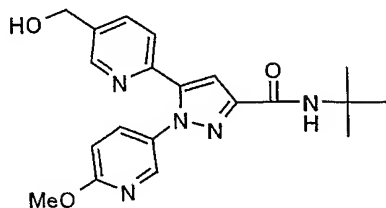
実測値: C, 60.74; H, 5.62; N, 21.18.

【0345】

[実施例 11] N-tert-ブチル-5-(4-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0346】

【化 46】



【0347】

アルゴン雰囲気下、実施例 10 の 1) の 6-[5-tert-ブチルカルバモイル-2-(6-メトキシ-3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]ニコチン酸 (0.245 g) のテトラヒドロフラン (4.9 ml) 溶液に、室温でボラン-硫化ジメチル錯体 (0.141 ml) を滴下し、2 時間攪拌した。さらに、ボラン-硫化ジメチル錯体 (0.282 ml) を加え 4 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルム-メタノール (10 対 1) 混合溶媒を加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (94.0 mg, 39%) を固体として得た。

【0348】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 3.94 (3H, s), 4.72 (2H, s), 6.75 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.83 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.40 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.73 (1H, dd, $J=8.1, 2.2\text{ Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.44 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$).

FAB-MS m/z : 382 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.53; H, 6.20; N, 17.94.

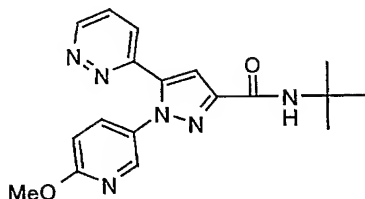
実測値: C, 61.75; H, 6.30; N, 17.79.

【0349】

[実施例 12] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0350】

【化 47】



【0351】

参考例 13 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸リチウム塩 (162 mg) と tert-ブチルアミン (112 μl) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (81 mg, 40%) を固体として得た。

【0352】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 3.95 (3H, s), 6.80 (1H, dd, $J=8.8, 0.5\text{ Hz}$), 6.85 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.51 (1H, dd, $J=8.5, 4.9\text{ Hz}$), 7.59 (1H, dd, $J=8.5, 1.7\text{ Hz}$), 7.68 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, dd, $J=2.7, 0.5\text{ Hz}$), 9.12 (1H, dd, $J=4.9, 1.7\text{ Hz}$).

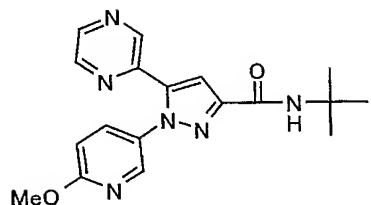
ESI-MS m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0353】

[実施例 13] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0354】

【化 48】



【0355】

参考例 22 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピラジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232 g) と tert-ブチリアミン (0.148 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (141 mg, 49%) をアモルファスとして得た。

【0356】

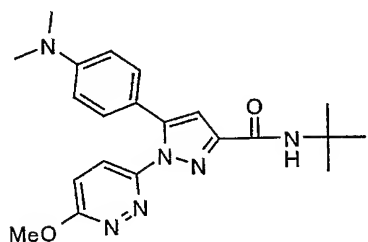
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.97 (3H, s), 6.80 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.82 (1H, br s), 7.33 (1H, s), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.44 (1H, dd, $J=2.4, 1.7$ Hz), 8.49 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.74 (1H, d, $J=1.5$ Hz).
ESI-MS m/z : 353 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0357】

[実施例 14] N-tert-ブチル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0358】

【化 49】



【0359】

参考例 10 の 5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (203 mg) と tert-ブチルアミン (126 μl) とを用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (202 mg, 84%) を固体として得た。

【0360】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.47 (9H, s), 2.96 (6H, s), 4.17 (3H, s), 6.62 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.89 (1H, br s), 6.94 (1H, s), 6.99 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.12 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.35 (1H, d, $J=9.3$ Hz).
ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.22; H, 6.69; N, 21.06.

実測値: C, 63.33; H, 6.42; N, 20.94.

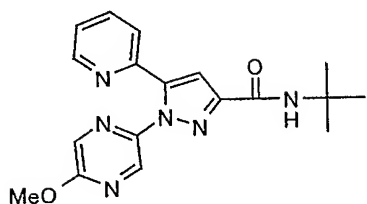
【0361】

[実施例 15] N-tert-ブチル-1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(

2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0362】

【化50】



【0363】

参考例11の1-(5-メトキシ-2-ピラジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(0.227g)とtert-ブチルアミン(0.160ml)を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物(0.197g, 73%)を固体として得た。

【0364】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 4.03 (3H, s), 6.87 (1H, s), 7.18-7.21 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.55-7.57 (1H, m), 7.71-7.76 (1H, m), 7.98 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.33 (1H, d, $J=1.2\text{Hz}$), 8.38-8.37 (1H, m).

EI-MS m/z : 352 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 61.35; H, 5.72; N, 23.85.

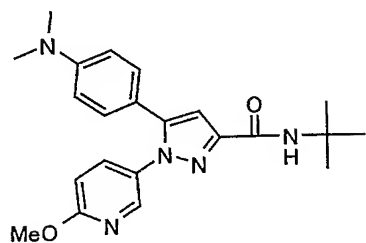
実測値: C, 61.27; H, 5.68; N, 23.98.

【0365】

[実施例16] N-tert-ブチル-5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0366】

【化51】



【0367】

参考例17の5-(4-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(253mg)とtert-ブチルアミン(126 μ l)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(226mg, 76%)を固体として得た。

【0368】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 2.96 (6H, s), 3.95 (3H, s), 6.62 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.83 (1H, br s), 6.90 (1H, s), 7.06 (2H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$), 8.19 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$).

ESI-MS m/z : 394 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $C_{22}H_{27}N_5O_2$ として

理論値: C, 67.15; H, 6.92; N, 17.80.

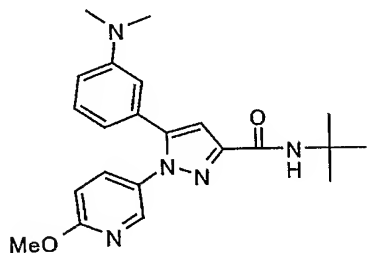
実測値: C, 66.96; H, 6.90; N, 17.87.

【0369】

[実施例17] N-tert-ブチル-5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0370】

【化52】



【0371】

参考例15の5-(3-ジメチルアミノフェニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (264 mg) と tert-ブチルアミン (0.139 ml) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (194 mg, 62%) をアモルファスとして得た。

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.87 (6H, s), 3.94 (3H, s), 6.46-6.49 (1H, m), 6.56-6.57 (1H, m), 6.68 (1H, dd, $J=8.3, 2.4$ Hz), 6.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84 (1H, br s), 7.00 (1H, s), 7.15 (1H, dd, $J=8.3, 7.6$ Hz), 7.51 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 8.17 (1H, d, $J=2.2$ Hz).

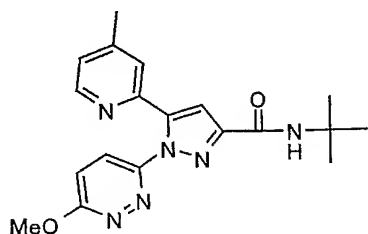
ESI-MS m/z : 394 ($M+H$) $^+$.

【0372】

[実施例18] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0373】

【化53】



【0374】

参考例17の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(4-メチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (560 mg) と tert-ブチルアミン (167 μ l) を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (340 mg, 52%) を固体として得た。

【0375】

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ : 1.49 (9H, s), 2.39 (3H, s), 4.12 (3H, s), 6.85 (1H, br), 7.02 (1H, d, $J=5.0$ Hz), 7.12 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 7.17 (1H, s), 7.4

4 (1H, s), 7.74 (1H, d, $J=9.28$ Hz), 8.20 (1H, d, $J=5.00$ Hz).

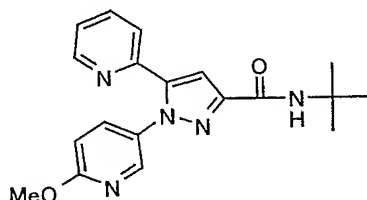
FAB-MS m/z : 367 ($M+H$)⁺.

【0376】

[実施例19] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0377】

【化54】



【0378】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(880mg)とtert-ブチルアミン(217mg)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(850mg, 81%)を固体として得た。

【0379】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 6.84 (1H, br s), 7.18-7.24 (2H, m), 7.44 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.60 (1H, d, $J=6.8, 1.9$ Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.47 (1H, m).

EI-MS m/z : 351 (M^+).

元素分析: C₁₉H₂₁N₅O₂として

理論値: C, 64.94; H, 6.02; N, 19.93.

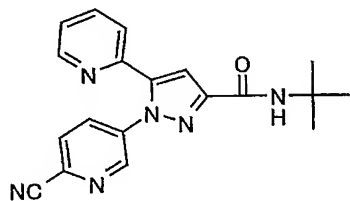
実測値: C, 64.97; H, 6.06; N, 19.86.

【0380】

[実施例20] N-tert-ブチル-1-(6-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0381】

【化55】

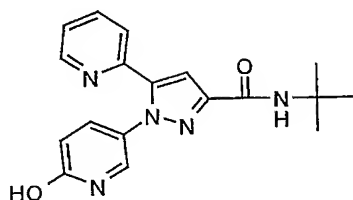


【0382】

1) N-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0383】

【化56】



【0384】

実施例19のN-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(4.71g)の1規定塩酸-エタノール溶液(94ml)溶液を1.5時間加熱還流後、室温で14時間攪拌した。さらに、11時間加熱還流後、室温で13時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール-クロロホルム)で精製しN-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(4.17g, 92%)を固体として得た。

【0385】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 6.54 (1H, d, $J=9.5\text{Hz}$), 6.79 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.23-7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.53-7.53 (1H, m), 7.55-7.55 (1H, m), 7.58 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 7.73-7.77 (1H, m), 8.49-8.51 (1H, m), 13.28 (1H, br s).
EI-MS m/z : 337 (M^+).

【0386】

2) トリフルオロメタンスルホン酸5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジリエステル
上記N-tert-ブチル-1-(6-ヒドロキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(3.00g)と無水トリフルオロメタンスルホン酸(5.18ml)を用いて、実施例9の1)と同様の方法でトリフルオロメタンスルホン酸5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジリエステル(3.29g, 79%)を固体として得た。

【0387】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.22-7.27 (3H, m), 7.61-7.63 (1H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.94-7.97 (1H, m), 8.34-8.35 (1H, m), 8.41-8.40 (1H, m).
EI-MS m/z : 469 (M^+).

【0388】

3) 標題化合物

上記トリフルオロメタンスルホン酸5-[3-(N-tert-ブチル)カルバモイル-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-1-イル]-2-ピリジリエステル(3.28g)を用いて、実施例9の2)と同様の方法で標題化合物(1.89g, 78%)を固体として得た。

【0389】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.50 (9H, s), 6.80 (1H,

br s), 7.26-7.30 (2H, m), 7.63-7.65 (1H, m), 7.75 (1H, dd, $J=8.3, 0.7$ Hz), 7.79-7.84 (1H, m), 7.91-7.89 (1H, m), 8.40-8.42 (1H, m), 8.62 (1H, dd, $J=2.4, 0.7$ Hz).

EI-MS m/z : 346 (M^+).

元素分析: $C_{19}H_{18}N_6O$ として

理論値: C, 65.88; H, 5.24; N, 24.26.

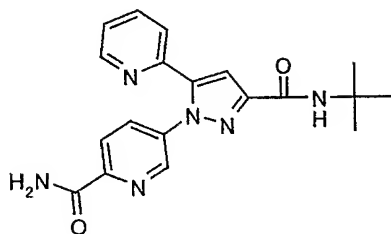
実測値: C, 65.93; H, 5.32; N, 24.15.

【0390】

[実施例 21] N-tert-ブチル-1-(6-カルバモイル-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0391】

【化57】



【0392】

実施例 20 の N-tert-ブチル-1-(6-シアノ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.50 g) のメタノール (10 ml) とテトラヒドロフラン (10 ml) 混合溶液に、室温で 1 規定水酸化ナトリウム (7.22 ml) を加え 80℃ で 1 時間攪拌した。空冷後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.323 g, 60%) を固体として得た。

【0393】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.40 (9H, s), 7.33 (1H, s), 7.35-7.39 (1H, m), 7.46 (1H, br s), 7.72 (1H, br s), 7.79-7.81 (1H, m), 7.89-7.94 (1H, m), 8.00-7.97 (1H, m), 8.09-8.11 (1H, m), 8.13 (1H, br s), 8.39-8.41 (1H, m), 8.56-8.56 (1H, m).

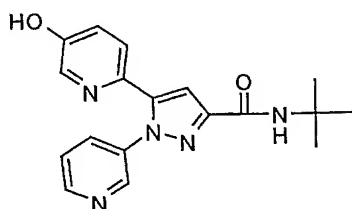
FAB-MS m/z : 365 ($M+H$) $^+$.

【0394】

[実施例 22] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0395】

【化58】



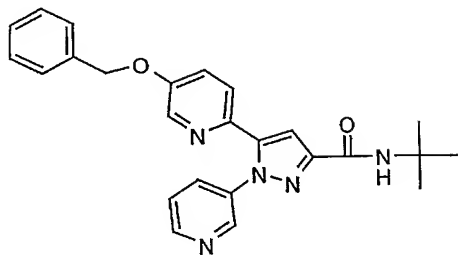
【0396】

1) N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピ

リジル) - 1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0397】

【化59】



【0398】

参考例18の5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(4.60g)とtert-ブチルアミン(2.58m1)を用いて、実施例の1と同様の方法でN-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(4.64g, 73%)を固体として得た。

【0399】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 5.09 (2H, s), 6.84 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.26-7.43 (8H, m), 7.73-7.75 (1H, m), 8.19 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.53 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.58 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$).
EI-MS m/z : 427 (M^+).

【0400】

2) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-5-(5-ベンジルオキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(4.63g)を用いて、実施例6の2)と同様の方法で標題化合物(3.55g, 96%)を固体として得た。

【0401】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.86 (1H, s), 7.13 (1H, s), 7.23-7.20 (1H, m), 7.44-7.50 (2H, m), 7.91 (1H, d, $J=2.9\text{Hz}$), 8.02-7.99 (1H, m), 8.42 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 8.50 (1H, dd, $J=4.9, 1.5\text{Hz}$), 10.84 (1H, br s).

EI-MS m/z : 337 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 63.24; H, 5.75; N, 20.48.

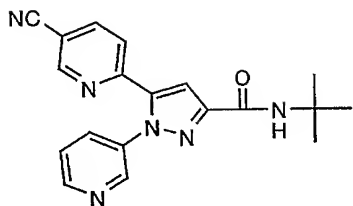
実測値: C, 63.16; H, 5.47; N, 20.22.

【0402】

[実施例23] N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0403】

【化 60】



【0404】

1) トリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル

実施例 22 の N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (2.42 g) を用いて、実施例 9 の 1) と同様の方法でトリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル (2.92 g, 88%) を固体として得た。

【0405】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, s), 7.30 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.63-7.74 (3H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.57 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.64 (1H, dd, $J=4.8, 1.6$ Hz).
EI-MS m/z : 469 (M^+).

【0406】

2) 標題化合物

上記トリフルオロメタンスルホン酸 6-[5-(N-tert-ブチル)カルバモイル-2-(3-ピリジル)-2H-ピラゾール-3-イル]-3-ピリジルエステル (2.51 g) を用いて、実施例 9 の 2) と同様の方法で標題化合物 (1.53 g, 83%) を固体として得た。

【0407】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, s), 7.36 (1H, s), 7.43-7.39 (1H, m), 7.66 (1H, dd, $J=8.3, 1.0$ Hz), 7.75-7.72 (1H, m), 8.02-7.99 (1H, m), 8.55 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.63-8.63 (1H, m), 8.66 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).
FAB-MS m/z : 347 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}$ として

理論値: C, 65.88; H, 5.24; N, 24.26.

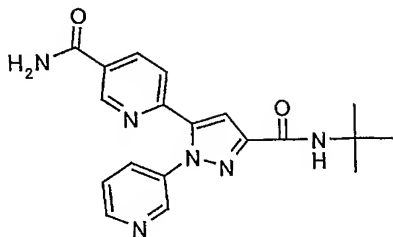
実測値: C, 65.70; H, 5.17; N, 24.09.

【0408】

[実施例 24] N-tert-ブチル-5-(5-カルバモイル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0409】

【化61】



【0410】

実施例23のN-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.40g)を用いて、実施例21と同様の方法で標題化合物(0.216g, 51%)を固体として得た。

【0411】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.39 (9H, s), 7.39 (1H, s), 7.43 (1H, br s), 7.51-7.48 (1H, m), 7.61 (1H, br s), 7.81-7.87 (2H, m), 8.13 (1H, br s), 8.28-8.26 (1H, m), 8.61-8.57 (2H, m), 8.80-8.79 (1H, m).

FAB-MS m/z : 365 (M+H) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.86; H, 5.60; N, 22.78.

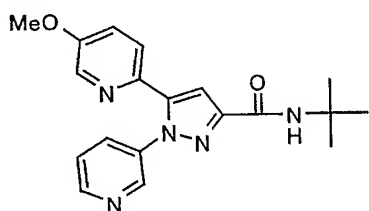
実測値: C, 61.57; H, 5.33; N, 22.58.

【0412】

[実施例25] N-tert-ブチル-5-(5-メトキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0413】

【化62】



【0414】

アルゴン雰囲気下、実施例22のN-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(0.30g)のテトラヒドロフラン(6ml)懸濁液に、室温で2.0M-(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン溶液(0.489ml)を滴下し室温で20分間攪拌した。反応液にトリエチルアミン(0.136ml)を加え10分間攪拌後、さらに、ジクロロメタン(6ml)を加え、2.0M-(トリメチルシリル)ジアゾメタンのヘキサン溶液(0.489ml)を滴下し室温で15分間攪拌した。反応液にメタノール(3ml)を加え室温で2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-クロロホルム)で精製し標題化合物(0.145g, 45%)を固体として得た。

【0415】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.85 (3H, s), 6.84 (1H, br s), 7.14 (1H, s), 7.20-7.23 (1H, m), 7.33-7.37 (1H, m), 7.42-7.44 (1H, m), 7.73

—7.76 (1H, m), 8.12—8.12 (1H, m), 8.58—8.57 (1H, m).

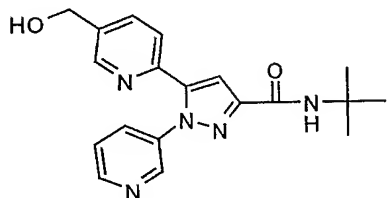
FAB-MS m/z : 352 (M+H)⁺.

【0416】

[実施例 26] N-tert-ブチル-5-(5-ヒドロキシメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0417】

【化 63】



【0418】

1) 標題化合物

アルゴン雰囲気下、実施例 23 の N-tert-ブチル-5-(5-シアノ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.929 g) のテトラヒドロフラン (19 ml) 懸濁液に、0℃で 1.01 M-水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (4.25 ml) を滴下し 70 分間攪拌した。さらに、1.01 M-水素化ジイソブチルアルミニウムのトルエン溶液 (4.25 ml) を滴下し 80 分間攪拌した。反応液に 4 規定塩酸水溶液 (10 ml) を加え室温で 45 分間攪拌後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。この分液操作の水層を [A 液] として次の 2) の操作に供した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のメタノール (19 ml) 溶液に、アルゴン雰囲気下、室温で水素化ホウ素ナトリウム (0.223 g) を加え室温で 13 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (メタノール-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.152 g, 16%) を固体として得た。

【0419】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.48 (9H, s), 4.72—4.71 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 7.18 (1H, d, J=0.7 Hz), 7.34—7.37 (1H, m), 7.48 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.73—7.78 (2H, m), 8.39—8.40 (1H, m), 8.51 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.57 (1H, d, J=4.2 Hz).

FAB-MS m/z : 352 (M+H)⁺.

元素分析: C₁₉H₂₁N₅O₂ · 0.25 H₂O として

理論値: C, 64.12; H, 6.09; N, 19.68.

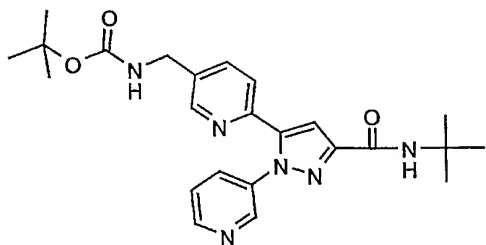
実測値: C, 64.23; H, 6.10; N, 19.68.

【0420】

2) N-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0421】

【化 6 4】



【0 4 2 2】

上記で得た [A 液] に 1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (60 ml) とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣のメタノール (6.3 ml) 溶液に、室温でトリエチルアミン (0.601 ml) とジ-tert-ブチルジカルボナート (0.471 g) のメタノール (6.3 ml) 溶液を加え 20 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し N-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (84.0 mg, 10%) をアモルファスとして得た。

【0 4 2 3】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.45 (9H, s), 1.49 (9H, s), 4.31-4.32 (2H, m), 4.91 (1H, br s), 6.84 (1H, br s), 7.21 (1H, s), 7.34-7.37 (1H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.67-7.69 (1H, m), 7.72-7.75 (1H, m), 8.33-8.34 (1H, m), 8.54 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.58-8.60 (1H, m).

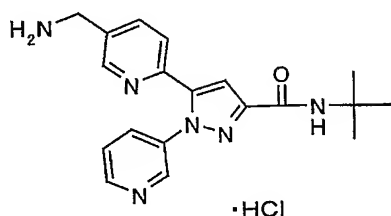
FAB-MS m/z : 451 ($M+H$) $^+$.

【0 4 2 4】

[実施例 27] N-tert-ブチル-5-(5-アミノメチル-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0 4 2 5】

【化 6 5】



【0 4 2 6】

実施例 26 の 2) で得られた N-tert-ブチル-1-(3-ピリジル)-5-(5-tert-ブトキシカルボニルアミノメチル-2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (74.0 mg) に 1 規定塩酸-エタノール溶液 (6 ml) を加え 60 °C で 4 時間攪拌した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に水と酢酸エチルを加え分液し、水層の水を減圧下留去し標題化合物 (55.1 mg, 77%) を固体として得た。

【0 4 2 7】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.39 (9H, s), 7.33 (1H, s), 7.41 (1H, s), 7.55-7.51 (1H, m), 7.83 (1H,

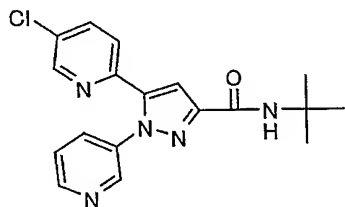
d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.88–7.90 (1H, m), 8.00–8.03 (1H, m), 8.40 (2H, br s), 8.45 (1H, s), 8.55 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 8.61 (1H, d, $J=4.9\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 351 ($M+H$)⁺.

【0428】

[実施例 28] N-tert-ブチル-5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0429】

【化 66】



【0430】

参考例 25 の 5-(5-クロロ-2-ピリジル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (348 mg) と tert-ブチルアミン (195 μ l) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (173 mg, 42%) を固体として得た。

【0431】

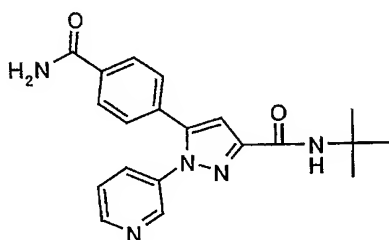
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 6.84 (1H, br), 7.27 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=8.18, 4.76\text{ Hz}$), 7.49 (1H, d, $J=8.18\text{ Hz}$), 7.74 (2H, m), 8.36 (1H, d, $J=2.08\text{ Hz}$), 8.54 (1H, d, $J=2.08\text{ Hz}$), 8.62 (1H, dd, $J=4.76, 1.47\text{ Hz}$).
FAB-MS m/z : 356 ($M+H$)⁺.

【0432】

[実施例 29] N-tert-ブチル-5-(4-カルバモイルフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0433】

【化 67】



【0434】

1) N-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 24 の 5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.374 g) と tert-ブチルアミン (0.269 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (0.413 g, 93%) を固体として得た。

【0435】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.49 (9H, s), 6.82 (1H, br s), 7.12 (1H, s), 7.31–7.33 (2H, m), 7.38 (1H, d, $J=8.1, 4.9\text{ Hz}$), 7.65–7.61 (3H, m), 8.58 (1H, d, $J=2.08\text{ Hz}$).

, d, $J=2.4$ Hz), 8.65 (1H, dd, $J=4.9, 1.5$ Hz).

EI-MS m/z : 345 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{19}N_5O$ として

理論値: C, 69.55; H, 5.54; N, 20.28.

実測値: C, 69.53; H, 5.53; N, 20.17.

【0436】

2) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-5-(4-シアノフェニル)-1-(3-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.314 g) を用いて、実施例 21 と同様の方法で標題化合物 (0.191 g, 57%) を固体として得た。

【0437】

1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 1.40 (9H, s), 7.08 (1H, s), 7.33-7.43 (4H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.2, 4.8$ Hz), 7.79-7.86 (3H, m), 8.01 (1H, br s), 8.57 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.61 (1H, dd, $J=4.8, 1.3$ Hz).

EI-MS m/z : 363 (M^+).

元素分析: $C_{20}H_{21}N_5O_2 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C, 65.29; H, 5.89; N, 19.03.

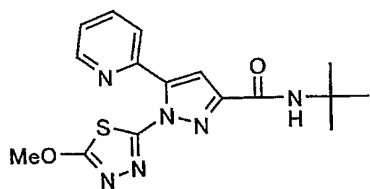
実測値: C, 65.45; H, 5.77; N, 18.91.

【0438】

[実施例 30] N-tert-ブチル-1-(5-メトキシ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0439】

【化68】



【0440】

1) N-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例 19 の 1-(5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.919 g) と tert-ブチルアミン (0.576 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で N-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.05 g, 98%) をアモルファスとして得た。

【0441】

1H -NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.44-1.48 (3H, m), 1.48 (9H, s), 3.30-3.36 (2H, m), 6.75 (1H, br s), 7.16 (1H, s), 7.28-7.31 (1H, m), 7.61 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.75-7.80 (1H, m), 8.55-8.54 (1H, m).

EI-MS m/z : 388 (M^+).

【0442】

2) N-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

アルゴン雰囲気下、上記 N-tert-ブチル-1-(5-エチルチオ-1,3,4-

チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (1.04 g) のジクロロメタン (21 ml) 溶液に、室温で3-クロロ過安息香酸 (0.508 g) を加え30分間攪拌した。反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液 (40 ml)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 ml)、及びクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製しN-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.860 g, 80%) を固体として得た。

【0443】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.38-1.41 (3H, m), 1.49 (9H, s), 3.20-3.38 (2H, m), 6.76 (1H, br s), 7.20 (1H, s), 7.35-7.31 (1H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.79-7.83 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m).
EI-MS m/z : 404 (M^+).

【0444】

3) 標題化合物

上記N-tert-ブチル-1-(5-エチルスルフィニル-1,3,4-チアジアゾール-2-イル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (0.850 g) のメタノール (17 ml) とテトラヒドロフラン (17 ml) 混合溶液に、室温で1規定水酸化ナトリウム (8.5 ml) を加え10分間攪拌した。反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-クロロホルム) で精製し標題化合物 (0.379 g, 50%) を固体として得た。

【0445】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (9H, s), 4.21 (3H, s), 6.76 (1H, br s), 7.16 (1H, s), 7.27-7.30 (1H, m), 7.60-7.62 (1H, m), 7.75-7.79 (1H, m), 8.56-8.54 (1H, m).

EI-MS m/z : 358 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_6\text{O}_2\text{S}$ として

理論値: C, 53.62; H, 5.06; N, 23.45; S, 8.95.

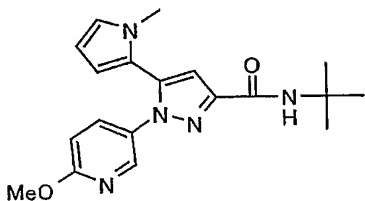
実測値: C, 53.53; H, 4.90; N, 23.45; S, 8.94.

【0446】

[実施例31] N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0447】

【化69】



【0448】

参考例23の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(1-メチル-1H-ピロール-2-イル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232 g) とtert-ブチルアミン (0.148 ml) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (147 mg, 53%) を固体として得た。

【0449】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.49 (9H, s), 3.40 (3H, s), 3.95 (3H, s), 6.01 (1H, dd, $J=3.7, 1.7\text{ Hz}$), 6.12 (1H, dd, $J=3.7, 2.7\text{ Hz}$), 6.69-6.73 (2H, m), 6.85 (1H, br s), 6.96 (1H, s), 7.44 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

ESI-MS m/z : 354 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}_5\text{O}_2$ として

理論値: C, 64.57; H, 6.56; N, 19.82.

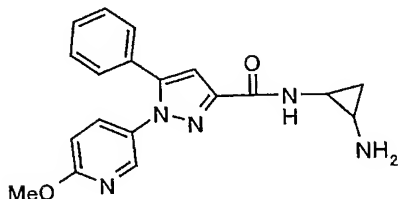
実測値: C, 64.57; H, 6.55; N, 19.71.

【0450】

[実施例32] N-(cis-2-アミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0451】

【化70】



【0452】

参考例5の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (295mg) とN-ヒドロキシコハク酸イミド (115mg)、及びトリエチルアミン (446 μl) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピ) カルボジイミド塩酸塩 (230mg) を加え室温2時間攪拌した。この反応液をcis-1,2-ジアミノシクロプロパンニ塩酸塩 (290mg) とトリエチルアミン (557 μl) のジクロロメタン (20ml) 懸濁液に5分かけて滴下後、室温で13時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (157mg, 44%) を油状物として得た。

【0453】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 0.44-0.51 (1H, m), 1.04-1.12 (1H, m), 2.59-2.66 (1H, m), 2.97-3.06 (1H, m), 3.94 (3H, s), 6.71 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.18-7.25 (2H, m), 7.28-7.37 (3H, m), 7.37-7.43 (1H, br), 7.48 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).

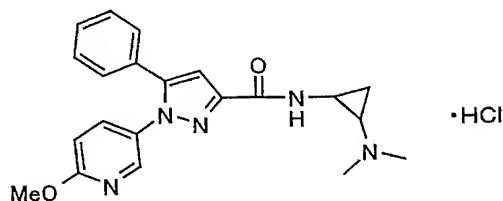
ESI-MS m/z : 350 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0454】

[実施例33] N-(cis-2-ジメチルアミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0455】

【化71】



【0456】

実施例32のN-(cis-2-アミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(92mg)と35%ホルムアルデヒド水溶液(208 μ l)、及び酢酸(150 μ l)のエタノール(10ml)溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(66mg)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール)で精製しN-(cis-2-ジメチルアミノシクロプロピル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(93mg)を油状物として得た。このカルボキサミド体のメタノール(10ml)溶液に、1M塩酸-エタノール溶液(0.25ml)を加え攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し標題化合物(97mg, 82%)を固体として得た。

【0457】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.28-1.38 (1H, m), 1.43-1.52 (1H, m), 2.83 (3H, br s), 2.92 (3H, br s), 2.99-3.11 (1H, m), 3.87 (3H, s), 6.91 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.16 (1H, s), 7.26-7.33 (2H, m), 7.36-7.45 (3H, m), 7.72 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.18 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.60-8.69 (1H, br), 9.72-9.88 (1H, br).

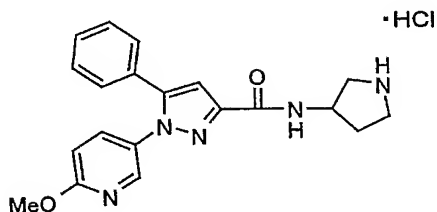
ESI-MS m/z : 378 ($M+H$) $^+$.

【0458】

【実施例34】 N-(ピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0459】

【化72】



【0460】

1) N-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

参考例5の-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(443mg)と参考例27の3-アミノピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルトリフルオロ酢酸(501mg)を用いて、実施例7と同様の方法でN-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド(633mg, 8

4%)を油状物として得た。

【0461】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.93-2.08 (1H, br m), 2.21-2.32 (1H, br m), 3.36-3.47 (1H, m), 3.50-3.64 (2H, m), 3.76-3.84 (1H, m), 3.95 (3H, s), 4.65-4.73 (1H, m), 5.14 (2H, s), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.03 (1H, s), 7.18-7.27 (2H, m), 7.28-7.41 (8H, m), 7.50 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$).
ESI-MS m/z : 498 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0462】

2) 標題化合物

上記N-(N'-ベンジルオキシカルボニルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (622mg) のエタノール (25ml) 溶液に、1M塩酸-エタノール溶液 (1.25ml) と10%パラジウム-炭素 (50% w/w, 124mg) を加え水素雰囲気下、室温で4時間攪拌した。触媒を濾去し、母液溶媒を減圧下留去し得られる残渣をゲル濾過カラムクロマトグラフィー (メタノール) で精製し標題化合物 (388mg, 73%) を固体として得た。

【0463】

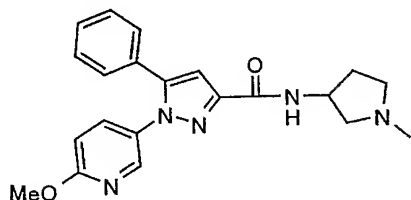
$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.96-2.07 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 3.16-3.28 (2H, m), 3.32-3.45 (2H, m), 3.87 (3H, s), 4.57-4.65 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 7.24-7.31 (2H, m), 7.35-7.42 (3H, m), 7.68-7.75 (1H, m), 8.16 (1H, d, $J=2.4\text{ Hz}$), 8.66 (1H, d, $J=7.1\text{ Hz}$), 8.92-9.16 (2H, br).
ESI-MS m/z : 364 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0464】

[実施例35] N-(N'-メチルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩

【0465】

【化73】



【0466】

実施例34のN-(ピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド塩酸塩 (222mg)、35%ホルムアルデヒド水溶液 (220 μ l)、及び酢酸 (159 μ l) のエタノール (10ml) 溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (70mg) を加え室温で2時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加え分液し、有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製しN-(N'-メチルピロリジン-3-イル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド (187mg) を油状物として得た。これをジエ

チルエーテルとメタノール（数滴）溶液に溶解し、1M塩酸-エタノール溶液（0.55 ml）を加え攪拌し、析出固体を濾取し標題化合物（197mg, 84%）を得た。

【0467】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, DMSO- d_6) δ : 1.97-3.92 (6H, m), 2.83と2.84 (3H, s), 3.87 (3H, s), 4.59-4.69と4.71-4.81 (1H, m), 6.90 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 7.23-7.31 (2H, m), 7.35-7.44 (3H, m), 7.69-7.78 (1H, m), 8.17 (1H, d, $J=2.7\text{Hz}$), 8.74と8.83 (1H, d, $J=7.5\text{Hz}$), 10.57-10.73と10.79-10.95 (1H, br).

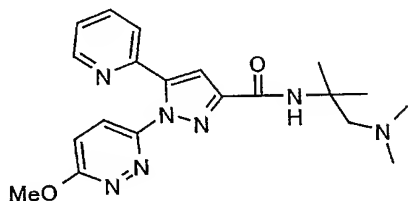
ESI-MS m/z : 378 ($M+H$) $^+$.

【0468】

[実施例36] N-(2-ジメチルアミノ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0469】

【化74】



【0470】

N-ベンジルオキシカルボニル-2-メチルアラニン（2.16g）と2.0Mジメチルアミンのテトラヒドロフラン溶液（9.09ml）を用いて、実施例1と同様の方法でN-(1-ジメチルカルバモイル-1-メチルエチル)カルバミン酸ベンジルエステル（2.33g, 96%）を固体として得た。このベンジルエステル体（2.33g）のエタノール（50ml）溶液を実施例6の2）と同様の方法で処理し2-アミノ-2, N, N-トリメチルプロピオン酸アミドを得た。このアミド体をテトラヒドロフラン（100ml）に溶解し水素化アルミニウムリチウム（454mg）を加え16時間加熱還流した。空冷後、反応液に無水硫酸マグネシウムとメタノールを加え攪拌した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣にジクロロメタンを加え無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾過後、溶媒を減圧下留去し2, N 1 , N 1 -トリメチル-1, 2-プロパンジアミン（0.600g, 58%）を油状物として得た。このプロパンジアミン体（0.600g）と参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸（0.232g）を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物（102mg, 33%）を固体として得た。

【0471】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl $_3$) δ : 1.47 (6H, s), 2.36 (6H, s), 2.60 (2H, s), 4.11 (3H, s), 7.14 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 7.18-7.22 (2H, m), 7.29 (1H, br s), 7.60 (1H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.73-7.77 (1H, m), 7.80 (1H, d, $J=9.3\text{Hz}$), 8.37-8.39 (1H, m).

ESI-MS m/z : 396 ($M+H$) $^+$.

元素分析: C $_{20}$ H $_{25}$ N $_7$ O $_2$ として

理論値: C, 60.74; H, 6.37; N, 24.79.

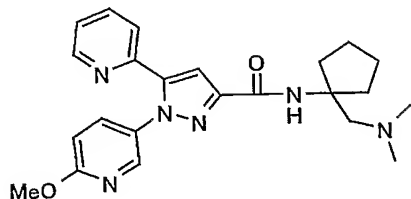
実測値: C, 60.55; H, 6.25; N, 24.55.

【0472】

【実施例 37】 N- (1-ジメチルアミノメチル-1-シクロペンチル) -1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0473】

【化 75】



【0474】

1- (N-ベンジルオキシカルボニル) アミノシクロペンタンカルボン酸 (2.63 g) と 2.0 M ジメチルアミンのテトラヒドロフラン (10 ml) を用いて、実施例 1 と同様の方法で N- (1-ジメチルカルバモイル-1-シクロペンチル) カルバミン酸ベンジルエステル (2.00 g, 68%) を固体として得た。このベンジルエステル体のエタノール (50 ml) 溶液を用いて、実施例 6 の 2) と同様の方法で処理し 1-アミノ-N, N-ジメチルシクロペンチルカルボキサミドを得た。このカルボキサミド体のテトラヒドロフラン (75 ml) 懸濁液に、水素化アルミニウムリチウム (355 mg) を加え 14 時間半加熱還流した。空冷後、無水硫酸マグネシウム、メタノールおよびジクロロメタンを加え攪拌した。濾過後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣のジクロロメタン溶液を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し 1- (ジメチルアミノメチル) シクロペンチルアミン (1.14 g, 定量) を油状物として得た。このアミン体 (0.470 g) と参考例 4 の 1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.231 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (104 mg, 31%) を固体として得た。

【0475】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.62-1.69 (2H, m), 1.78-1.86 (4H, m), 2.12-2.19 (2H, m), 2.34 (6H, s), 2.74 (2H, br s), 3.96 (3H, s), 6.76 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.20 (1H, s), 7.20-7.24 (2H, m), 7.42 (1H, ddd, $J=7.8, 1.0, 1.0$ Hz), 7.60 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.70 (1H, ddd, $J=7.8, 7.8, 2.0$ Hz), 8.12 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 8.48-8.50 (1H, m).

ESI-MS m/z : 421 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

元素分析: $\text{C}_{23}\text{H}_{28}\text{N}_6\text{O}_2$ として

理論値: C, 65.69; H, 6.71; N, 19.99.

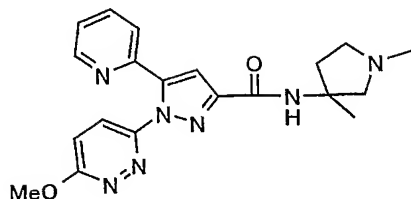
実測値: C, 65.71; H, 6.73; N, 20.12.

【0476】

【実施例 38】 N- (1, 3-ジメチルピロリジン-3-イル) -1- (6-メトキシ-3-ピリダジニル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0477】

【化76】



【0478】

2-メチルアミノ酢酸 (2.00 g)、パラホルムアルデヒド (2.00 g) 及び 2-メチルアクリル酸メチルエステル (1.07 ml) のベンゼン (250 ml) 懸濁液を 3 時間加熱還流した。空冷後、反応液を濾過し、濾液溶媒を減圧下留去し、1,3-ジメチル-3-ピロリジンカルボン酸メチルエステル (0.770 g, 21%) を油状物として得た。このメチルエステル体 (0.770 g) のエタノール (15 ml) 溶液に、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 (15.0 ml) を加え室温で 19 時間攪拌した。反応液に 1 規定塩酸水溶液 (15.0 ml) を加えた後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 2-メチル-2-プロパノール (20 ml)、トリエチルアミン (1.02 ml) およびジフェニルホスホリルアジド (1.58 ml) を加え 17 時間半加熱還流した。空冷後、反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣に 4 規定塩酸-ジオキサン溶液 (10 ml) を加え室温で 4 時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し 3-アミノ-1,3-ジメチルピロリジン塩酸塩を得た。このアミノピロリジン塩酸塩体の半分と参考例 10 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.232 g) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (169 mg, 17%) を固体として得た。

【0479】

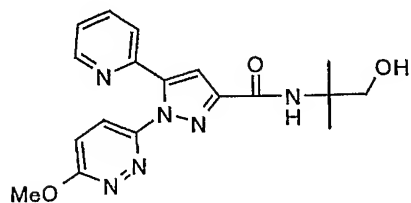
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.63 (3H, s), 1.99–2.06 (1H, m), 2.24–2.32 (1H, m), 2.37 (3H, s), 2.58–2.67 (2H, m), 2.74–2.80 (1H, m), 2.98 (1H, d, $J=9.8$ Hz), 4.12 (3H, s), 7.08 (1H, br s), 7.13 (1H, d, $J=9.3$ Hz), 7.19–7.22 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.8$ Hz), 7.73–7.77 (2H, m), 8.36–8.38 (1H, m).
ESI-MS m/z : 394 ($M+H$) $^+$.

【0480】

[実施例 39] N-(2-ヒドロキシ-1,1-ジメチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0481】

【化77】



【0482】

参考例 10 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (300 mg) と 2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール (115 μ l) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (293 mg, 79%) を固体として得た。

【0483】

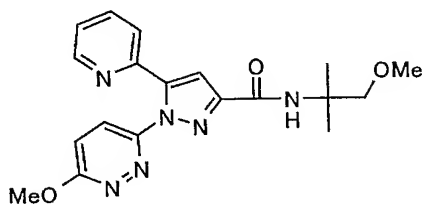
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.42 (6H, s), 3.71 (2H, d, $J=6.23\text{ Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.80 (1H, t, $J=6.23\text{ Hz}$), 7.06 (1H, br), 7.13 (1H, d, $J=9.16\text{ Hz}$), 7.22 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=7.81\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=9.16\text{ Hz}$), 7.76 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.03\text{ Hz}$).
 FAB-MS m/z : 369 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0484】

【実施例 40】 $\text{N}-(2\text{-メトキシ-1, 1-ジメチルエチル})-1-(6\text{-メトキシ-3-ピリダジニル})-5-(2\text{-ピリジル})-1\text{H-ピラゾール-3-カルボキサミド}$

【0485】

【化 78】



【0486】

60%水素化ナトリウム (7 mg) のテトラヒドロフラン (1 ml) 懸濁溶液に、実施例 39 の $\text{N}-(2\text{-ヒドロキシ-1, 1-ジメチルエチル})-1-(6\text{-メトキシ-3-ピリダジニル})-5-(2\text{-ピリジル})-1\text{H-ピラゾール-3-カルボキサミド}$ (50 mg) を室温で加え攪拌した。反応液にヨウ化メチル (26 μl) を加え 4 時間攪拌後、反応液に水とクロロホルムを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (クロロホルム-メタノール) で精製し標題化合物 (40 mg, 70%) を固体として得た。

【0487】

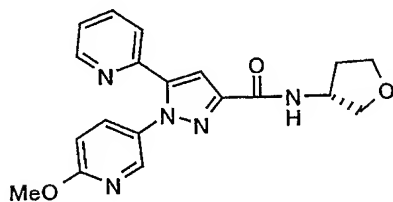
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.48 (6H, s), 3.41 (3H, s), 3.52 (2H, s), 4.12 (3H, s), 7.04 (1H, br), 7.12 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.20 (2H, m), 7.73 (1H, dd, $J=7.81, 1.47\text{ Hz}$), 7.78 (1H, d, $J=9.16\text{ Hz}$), 7.76 (1H, m), 8.36 (1H, d, $J=4.52\text{ Hz}$).
 FAB-MS m/z : 383 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0488】

【実施例 41】 $\text{N}-[(3\text{R})-3\text{-テトラヒドロフラニル}]-1-(6\text{-メトキシ-3-ピリジル})-5-(2\text{-ピリジル})-1\text{H-ピラゾール-3-カルボキサミド}$

【0489】

【化 79】



【0490】

参考例 4 の $1-(6\text{-メトキシ-3-ピリジル})-5-(2\text{-ピリジル})-1\text{H-ピラゾール-3-カルボン酸}$ (296 mg) と (R)-(+)-3-アミノテトラヒドロフラン p-トルエンスルホン酸 (311 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物

(144 mg, 39%) を固体として得た。

【0491】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.96–1.97 (1H, m), 2.33–2.37 (1H, m), 3.78–3.88 (2H, m), 3.96–4.01 (5H, m), 4.73–4.76 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.11 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 7.21–7.24 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.11 (1H, dd, $J=2.7, 0.5$ Hz), 8.49 (1H, dq, $J=4.9, 0.9$ Hz).

ESI-MS m/z : 366 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

元素分析: $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_3$ として

理論値: C, 62.46; H, 5.24; N, 19.17.

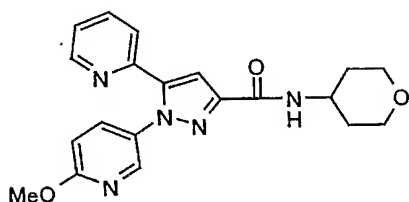
実測値: C, 62.44; H, 5.25; N, 18.95.

【0492】

[実施例 42] N-(4-テトラヒドロピラニル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0493】

【化80】



【0494】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) と 4-アミノテトラヒドロピラン (121 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (184 mg, 48%) を固体として得た。

【0495】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.99–2.05 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.00–4.02 (1H, m), 3.54 (2H, td, $J=11.8, 2.2$ Hz), 4.19–4.24 (1H, m), 6.78 (1H, dd, $J=8.7, 0.6$ Hz), 6.87 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.22–7.24 (1H, m), 7.44 (1H, dt, $J=7.9, 1.0$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8.7, 2.8$ Hz), 7.70–7.72 (1H, m), 8.13–8.15 (1H, m), 8.48–8.50 (1H, m).

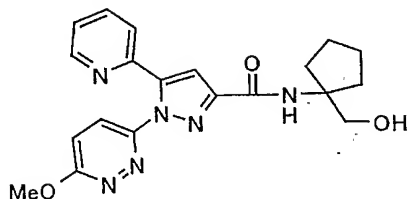
ESI-MS m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$)⁺.

【0496】

[実施例 43] N-(1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0497】

【化81】



【0498】

1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)シクロペンタンカルボン酸 (3.12 g) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -10°C 冷却下トリエチルアミン (1.90 ml) とクロロギ酸イソブチル (1.77 ml) を加え10分間攪拌した。反応液に水素化ホウ素ナトリウム (1.55 g) の水 (15 ml) 溶液を加え30分間攪拌した。反応液に水と酢酸エチルを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル-ヘキサン) で精製しN-(1-ヒドロキシメチル-1-シクロペンチル)カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.750 g, 25%) を固体として得た。このブチルエステル体 (0.750 g) に4規定塩酸-ジオキサン溶液 (10 ml) を加え室温で3時間半攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し1-ヒドロキシメチルシクロペンチルアミン塩酸塩を得た。このアミン体と参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.696 g) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (592 mg, 43%) をアモルファスとして得た。

【0499】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.67-1.94 (6H, m), 1.98-2.05 (2H, m), 3.78 (2H, d, $J=5.9\text{ Hz}$), 4.13 (3H, s), 4.63 (1H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.15 (1H, br s), 7.19-7.23 (1H, m), 7.23 (1H, s), 7.60-7.62 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.75 (1H, ddd, $J=7.8, 7.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.36-8.38 (1H, m).

ESI-MS m/z : 395 ($\text{M}+\text{H}$) $^{+}$.

元素分析: $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_6\text{O}_3$ として

理論値: C, 60.90; H, 5.62; N, 21.31.

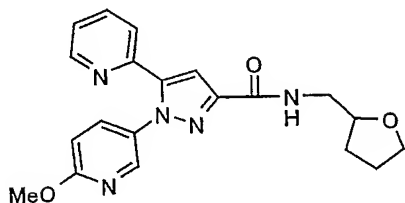
実測値: C, 60.80; H, 5.53; N, 21.31.

【0500】

[実施例44] N-(テトラヒドロ-2-フランイルメチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0501】

【化82】



【0502】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (0.231 g) とテトラヒドロ-2-フランイルメチルアミン (0.121 ml) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (250 mg, 84%)

を固体として得た。

【0503】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.60–1.69 (1H, m), 1.87–1.95 (2H, m), 1.99–2.07 (1H, m), 3.39–3.45 (1H, m), 3.71–3.80 (2H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 3.96 (3H, s), 4.06–4.12 (1H, m), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21–7.28 (3H, m), 7.43 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 7.71 (1H, ddd, $J=7.8, 7.6, 1.7\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.9\text{ Hz}$), 8.49–8.50 (1H, m).

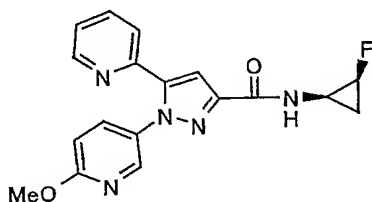
ESI-MS m/z : 380 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$.

【0504】

[実施例45] N-[(1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピル]-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0505】

【化83】



【0506】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (250mg) と (1R, 2S)-2-フルオロシクロプロピルアミンのトシル酸塩 (250mg) を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物 (80mg, 27%) を固体として得た。

【0507】

$^1\text{H-NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ : 1.03 (0.5H, m), 1.10 (0.5H, m), 1.26 (1H, m), 3.05 (1H, q, $J=5.62\text{ Hz}$), 3.96 (3H, s), 4.66 (0.5H, dt, $J=5.62, 3.05\text{ Hz}$), 4.82 (0.5H, dt, $J=5.62, 3.05\text{ Hz}$), 6.77 (1H, dd, $J=8.79, 0.49\text{ Hz}$), 7.15 (1H, br), 7.23 (1H, m), 7.27 (1H, s), 7.43 (1H, d, $J=7.94\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.79, 2.69\text{ Hz}$), 7.71 (1H, dt, $J=7.94, 1.71\text{ Hz}$), 8.11 (1H, d, $J=2.21\text{ Hz}$), 8.49 (1H, d, $J=4.76\text{ Hz}$).

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{16}\text{N}_5\text{O}_2\text{F}$ として

理論値: C, 61.18; H, 4.56; N, 19.82.

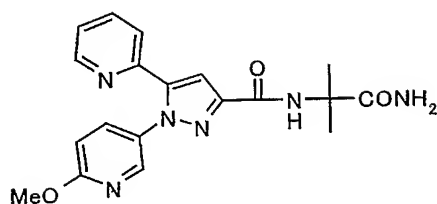
実測値: C, 61.12; H, 4.63; N, 19.68.

【0508】

[実施例46] N-(1-カルバモイル-1-メチルエチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0509】

【化 84】



【0510】

1) N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル

参考例 4 の 1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (3.0 g) と 2, 2-ジメチルグリシンエチルエステル塩酸塩 (1.9 g) を用いて、実施例 7 と同様の方法で、N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル (3.8 g, 91.6%) を油状物として得た。

【0511】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.29 (3H, t, $J=7.1\text{ Hz}$), 1.68 (6H, s), 3.93 (3H, s), 4.24 (2H, q, $J=7.1\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.20-7.26 (1H, m), 7.22 (1H, s), 7.41-7.45 (1H, m), 7.63 (1H, dd, $J=8.8, 2.9\text{ Hz}$), 7.69-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.48-8.50 (1H, m).

EI-MS m/z : 409 (M^+).

【0512】

2) N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシン

上記 N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシンエチルエステル (2.0 g) のテトラヒドロフラン (95 ml) と水 (25 ml) 溶液に、水酸化リチウム-水和物 (410 mg) を加え室温で 24 時間攪拌した。反応液に濃塩酸を加え中和後、ジクロロメタンを加え分液し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濾別後、溶媒を減圧下留去し N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシン (1.8 g, 95%) を得た。

【0513】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.71 (3H, s), 3.96 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.36 (1H, brs), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.7\text{ Hz}$), 8.13 (1H, d, $J=2.7\text{ Hz}$), 8.51 (1H, d, $J=4.6\text{ Hz}$).

EI-MS m/z : 381 (M^+).

【0514】

3) 標題化合物

上記 N- [1- (6-メトキシ-3-ピリジル) -5- (2-ピリジル) -1H-ピラゾール-3-カルボニル] -1, 1-ジメチルグリシン (350 mg) と 28% アンモニア水 (0.6 ml) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (220 mg, 62%) を個体として得た。

【0515】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.70 (6H, s), 3.97 (3H, s), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.22-7.29 (2H, m), 7.42 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.4\text{ Hz}$).

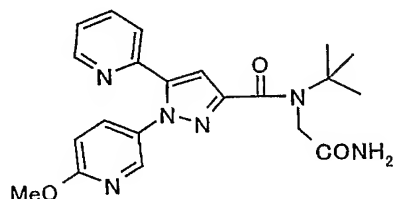
, 7.69-7.73 (1H, m), 8.12 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.50 (1H, d, $J=4.9$ Hz).
EI-MS m/z : 380 (M^+).

【0516】

[実施例 47] N-カルバモイルメチル-N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0517】

【化 85】



【0518】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (230 mg) と参考例 28 の 1-tert-ブチルアミノアセタミド (100 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (190 mg, 60%) を固体として得た。

【0519】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.57 (9H, s), 3.94 (3H, s), 6.73-6.75 (1H, m), 7.08-7.28 (2H, m), 7.41-7.76 (3H, m), 8.05-8.52 (1H, m).

EI-MS m/z : 408 (M^+).

元素分析: $\text{C}_{21}\text{H}_{24}\text{N}_6\text{O}_3 \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$ として

理論値: C, 61.08; H, 5.98; N, 20.35.

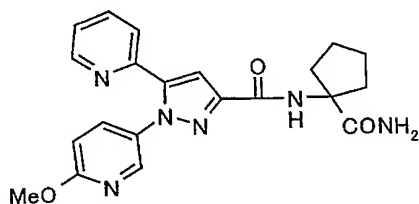
実測値: C, 60.96; H, 5.86; N, 20.63.

【0520】

[実施例 48] N-(1-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0521】

【化 86】



【0522】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (306 mg) と参考例 26 の 1-アミノ-1-シクロペンタンカルボキサミドトリフルオロ酢酸塩 (250 mg) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (390 mg, 92%) を固体として得た。

【0523】

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ : 1.75-1.90 (4H, m), 2.15-2.20 (2H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.97 (3H, s), 5.35 (1H, br s), 6.78 (1H, dd, $J=8.8, 0.5$ Hz), 7.01 (1H, br), 7.17-7.26 (3H, m), 7.41-7.43 (1H, m).

), 7.59-7.61 (1H, m), 7.69-7.74 (1H, m), 8.12-8.13 (1H, m), 8.48-8.51 (1H, m).

EI-MS m/z : 406 (M^+).

元素分析: $C_{21}H_{22}N_6O_3 \cdot 0.25H_2O$ として

理論値: C, 61.38; H, 5.52; N, 20.45.

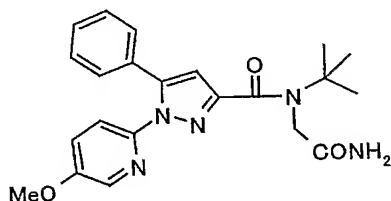
実測値: C, 61.12; H, 5.38; N, 20.18.

【0524】

[実施例49] N-カルバモイルメチル-N-(tert-ブチル)-1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0525】

【化87】



【0526】

参考例7の1-(5-メトキシ-2-ピリジル)-5-フェニル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (230mg) と参考例28の1-tert-ブチルアミノアセタミド (100mg) を用いて、実施例15の3)と同様の方法で標題化合物 (175mg, 52%) をアモルファスとして得た。

【0527】

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.57 (9H, s), 3.87 (3H, s), 4.27 (1.5H, br s), 6.88 (1H, s), 7.18-7.37 (7H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.9$ Hz).

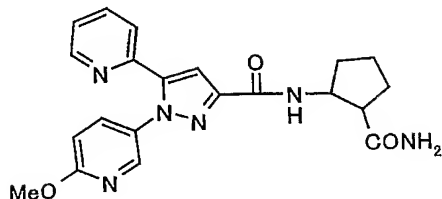
EI-MS m/z : 407 (M^+).

【0528】

[実施例50] N-(cis-2-カルバモイル-1-シクロペンチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0529】

【化88】



【0530】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296mg) と (±)-cis-2-アミノシクロペンタンカルボキサミド (153.8mg) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (137mg, 34%) を固体として得た。

【0531】

1H -NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ : 1.83-2.17 (6H, m), 3.09 (1H, q, $J=7.5$ Hz), 3.95 (3H, s), 4.62-4.64 (1H, m), 5.26 (1H, br s), 5.80 (1H, br s), 6.77 (1H, d

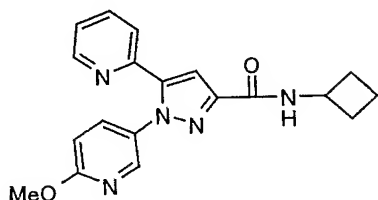
, $J=8.8$ Hz), 7.23-7.25 (1H, m), 7.37-7.39 (2H, m), 7.62-7.67 (1H, m), 7.65-7.72 (1H, m), 8.08 (1H, d, $J=3.4$ Hz), 8.50-8.52 (1H, m),
ESI-MS m/z : 406 (M+H)⁺.

【0532】

[実施例51] N-シクロブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0533】

【化89】



【0534】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とシクロブチルアミン (85.3 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (230 mg, 65%) を固体として得た。

【0535】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.74-1.77 (2H, m), 1.97-2.07 (2H, m), 2.39-2.46 (2H, m), 3.96 (3H, s), 4.59-4.63 (1H, m), 6.78 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.09 (1H, d, $J=8.1$ Hz), 7.21-7.26 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.7$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.48-8.49 (1H, m).

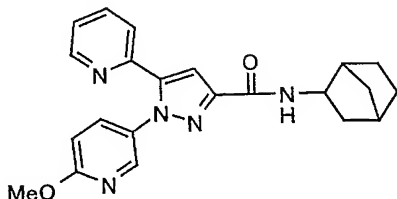
ESI-MS m/z : 350 (M+H)⁺.

【0536】

[実施例52] N-(exo-2-ビシクロ[2.2.1]ヘプチル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0537】

【化90】



【0538】

参考例4の1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキシン酸 (296 mg) と exo-2-アミノビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩 (177 mg) を用いて、実施例1と同様の方法で標題化合物 (145 mg, 37%) を固体として得た。

【0539】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.89-0.93 (1H, m), 1.30-1.67 (11H, m), 2.19-2.24 (2H, m), 2.56-2.58 (1H, m), 3.96 (3H, d, $J=2.0$ Hz), 6.78 (1H, d, $J=8.8$

H z), 7.01 (1H, d, $J=7.4$ Hz), 7.20-7.26 (1H, m), 7.43-7.45 (1H, m), 7.62 (1H, dd, $J=8.8, 2.9$ Hz), 7.70-7.72 (1H, m), 8.15 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 8.48-8.49 (1H, m).

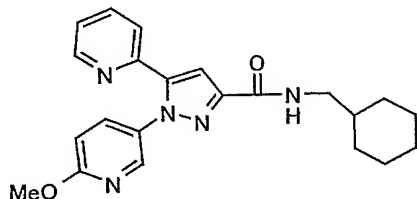
ESI-MS m/z : 390 (M+H)⁺.

【0540】

[実施例 53] N-シクロヘキシルメチル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0541】

【化 91】



【0542】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とシクロヘキシルメチルアミン (156 μ l) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (188 mg, 48%) を固体として得た。

【0543】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 0.96-1.04 (2H, m), 1.12-1.30 (4H, m), 1.61-1.76 (5H, m), 3.30 (2H, t, $J=6.6$ Hz), 3.94 (3H, s), 6.77 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.01-7.02 (1H, m), 7.21-7.31 (1H, m), 7.44-7.45 (1H, m), 7.61 (1H, dd, $J=8.8, 2.5$ Hz), 7.71 (1H, td, $J=7.7, 1.8$ Hz), 8.13 (1H, d, $J=2.5$ Hz), 8.48-8.49 (1H, m).

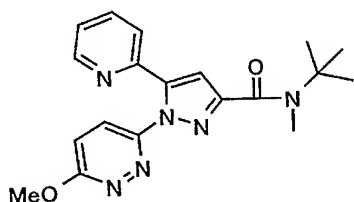
ESI-MS m/z : 392 (M+H)⁺.

【0544】

[実施例 54] N-メチル-N-tert-ブチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0545】

【化 92】



【0546】

参考例 9 の 1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (300 mg) と N-tert-ブチルメチルアミン (145 μ l) を用いて、実施例 7 と同様の方法で標題化合物 (200 mg, 54%) を固体として得た。

【0547】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 1.54 (9H, s), 1.62 (3H, s), 3.19 (3H, s), 4.10 (3H, s), 6.99 (1H, s), 7.12

(1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 7.21 (1H, dd, $J=7.81, 4.64\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d), $J=8.06\text{ Hz}$), 7.74 (1H, dt, $J=7.81, 1.71\text{ Hz}$), 7.83 (1H, d, $J=9.03\text{ Hz}$), 8.41 (1H, d, $J=4.64\text{ Hz}$).

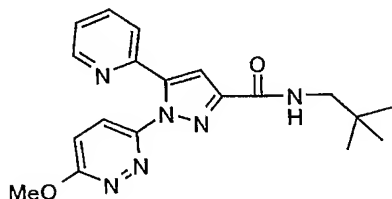
FAB-MS m/z : 367 ($M+H$)⁺.

【0548】

[実施例55] N-ネオペンチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0549】

【化93】



【0550】

参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(200mg)とネオペンチルアミン(59mg)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(155mg, 58%)を固体として得た。

【0551】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 0.99 (9H, s), 3.27 (2H, d, $J=6.6\text{ Hz}$), 4.128 (1/2 x 3H, s), 4.130 (1/2 x 3H, s), 7.04-7.09 (1H, m), 7.14 (1H, dd, $J=9.3, 0.5\text{ Hz}$), 7.19-7.30 (1H, m), 7.62 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.73-7.78 (2H, m), 8.37-8.38 (1H, m).

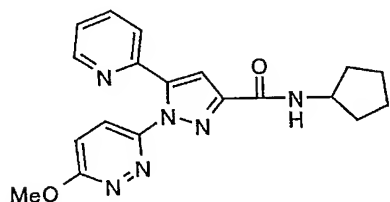
EI-MS m/z : 366 (M^+).

【0552】

[実施例56] N-シクロペンチル-1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0553】

【化94】



【0554】

参考例9の1-(6-メトキシ-3-ピリダジニル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸(297mg)とシクロペンチルアミン(109 μ l)を用いて、実施例7と同様の方法で標題化合物(274mg, 75%)を固体として得た。

【0555】

¹H-NMR (400MHz, CDCl₃) δ : 1.50-1.75 (6H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 4.13 (3H, s), 4.42 (1H, q, $J=7.2\text{ Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=10.0\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=9.3\text{ Hz}$), 7.20-7.21 (1H, m), 7.26 (1H, s), 7.61 (1H, d, $J=7.8\text{ Hz}$), 7.74-7.76 (2H, m), 8.37 (1H, d, $J=3.9\text{ Hz}$).

z).

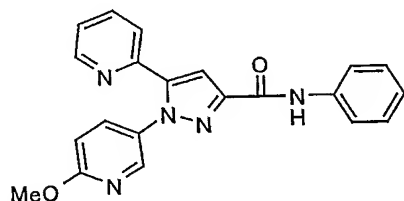
ESI-MS m/z : 365 (M+H)⁺.

【0556】

【実施例 57】 N-フェニル-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0557】

【化 95】



【0558】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) とアニリン (311 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (158 mg, 43%) を固体として得た。

【0559】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.98 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.12-7.16 (1H, m), 7.22-7.30 (1H, m), 7.36-7.39 (3H, m), 7.46-7.52 (1H, m), 7.65 (1H, dd, J=8.8, 2.7 Hz), 7.70-7.76 (3H, m), 8.17 (1H, d, J=2.7 Hz), 8.51-8.52 (1H, m), 8.77 (1H, s)

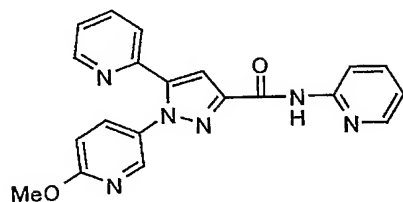
ESI-MS m/z : 372 (M+H)⁺.

【0560】

【実施例 58】 N-(2-ピリジル)-1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボキサミド

【0561】

【化 96】



【0562】

参考例 4 の 1-(6-メトキシ-3-ピリジル)-5-(2-ピリジル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (296 mg) と 2-アミノピリジン (311 mg) を用いて、実施例 1 と同様の方法で標題化合物 (178 mg, 48%) を固体として得た。

【0563】

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃) δ : 3.96 (3H, s), 6.80 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.07 (1H, ddd, J=7.4, 4.9, 1.0 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 7.35 (1H, s), 7.44-7.46 (1H, m), 7.69-7.75 (3H, m), 8.11 (1H, d, J=2.9 Hz), 8.33-8.34 (1H, m), 8.38-8.40 (1H, m), 8.53-8.54 (1H, m), 9.42 (1H, s).

ESI-MS m/z : 373 (M+H)⁺.

【0564】

[試験例1] 血小板凝集抑制作用

血液凝固阻止剤として1/10容の3.13%クエン酸ナトリウムを用いてヒト血液を採取し、180gで10分間遠心して多血小板血漿 (PRP) を分離した。上層のPRPを分取後、下層を1600gで10分間遠心して上層の乏血小板血漿 (PPP) を分取した。PRP 200 μ l に実施例化合物の溶液1 μ l を加えて37℃で2分間静置後、コラーゲン2 μ l を添加して血小板凝集を誘起した。血小板凝集率はPAM-12C (SSR エンジニアリング) を用いて測定した。PPPの光透過率を100%凝集値とし、実施例化合物の各濃度における凝集率を求め、IC₅₀値を算出した。結果を表1に示す。

【0565】

[試験例2] シクロオキシゲナーゼ-1 (COX-1) およびシクロオキシゲナーゼ-2 (COX-2) 阻害作用

実施例化合物のCOX-1およびCOX-2阻害活性の測定には、Cayman Chemical CompanyのCOX阻害薬スクリーニングアッセイキット (カタログ番号560101, 560121) を用いた。

測定前に反応緩衝液、ヘム、アラキドン酸、SnCl₂、EIA緩衝液、洗浄緩衝液、プロスタグランジン (PG) スクリーニングEIA標準液、PGスクリーニングアセチルコリンエステラーゼ (AChE)、トレーサー (発色酵素HRPコンジュゲート)、PGスクリーニングEIA抗血清を用意した。

(1) COX-1またはCOX-2によるPGF₂ α の産生

実施例化合物 (50 μ M) およびCOX-1またはCOX-2を含む反応液を37℃で10分間静置後、アラキドン酸10 μ l を加えて37℃で2分間静置した。反応後に1N-塩酸50 μ l を加えて反応を停止した後、SnCl₂溶液100 μ l を加えて5分間室温で静置した。

(2) ELISAによるPGF₂ α の定量

マウス抗ウサギIgGでコーティングした96穴 (ウェル) プレーートの各ウェルに抗血清 (ウサギ抗PGF₂ α 抗体) 50 μ l を加えた後、上記のPGF₂ α 産生反応液を2000倍に希釈した溶液50 μ l、AChEトレーサー50 μ l を順次加えて室温で18時間静置した。洗浄緩衝液で各ウェルを5回洗浄して過剰のAChEトレーサーを除去後、エルマン (E11man) 試薬200 μ l を添加した。60分間暗室に静置した後、405nmで吸光度を測定した。

(3) 実施例化合物の阻害活性の算出

PGスクリーニングEIA標準液を用いて標準曲線を作成し、上記の吸光度からPGF₂ α の産生量を求めた。実施例化合物50 μ MにおけるCOX-1またはCOX-2の阻害率を算出した。結果を表1に示す。

なお、阻害率の算出においては、実施例化合物を含まない反応液を用いて得たPGF₂ α の産生量を100%とした。

【0566】

【表1】

化合物 (実施例番号)	コラーゲン誘発血小板 凝集抑制作用 IC ₅₀ (μM)	50 μMにおける COX-1 阻害作 用 (阻害%)	50 μMにおける COX-2 阻害作 用 (阻害%)
4	0.12	-1.5	-1.9
8	0.018	-3.3	3.1
15	0.018	13.9	9.2
17	0.029	39.5	6.9
22	0.21	0.8	4.2
25	0.018	4.7	8.2
26	0.065	5.5	8.2
28	0.0089	5.4	7.6
40	0.065	72	14.8
44	0.14	4.3	3.6
48	0.19	3.6	8.7
56	0.014	-1.8	-0.2

【0567】

表1から明らかなように、本発明の化合物(I)、それらの塩もしくは溶媒和物、またはその塩の溶媒和物は、強力な血小板凝集抑制作用を有し、かつCOX-1およびCOX-2阻害作用を示さなかった。

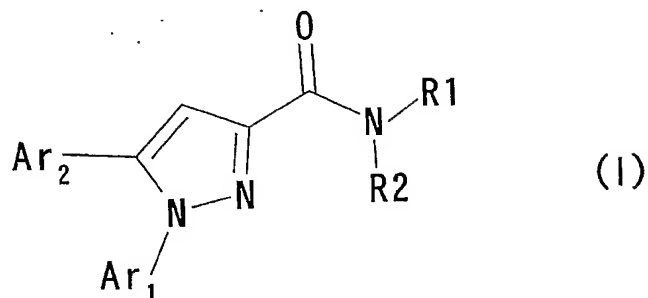
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 COX-1 及び COX-2 を阻害することのない血小板凝集抑制剤の提供。

【解決手段】 一般式 (I)。

【化1】



(式中、Ar₁およびAr₂は、それぞれ独立に、1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基または1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基を示し、R₁は、低級アシル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、1もしくは2個の置換基を有することもある低級アルキル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるカルバモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるオキサモイル基、1もしくは2個の置換基を有することもあるアミノ基、1もしくは2個の置換基を有することもある4ないし7員の脂環式複素環基、1ないし3個の置換基を有することもあるフェニル基、または1ないし3個の置換基を有することもある5もしくは6員の芳香族複素環基を示し；R₂は、水素原子、ハロゲン基などを示す)で表される化合物。

【選択図】 なし

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2003-434726
受付番号	50302151854
書類名	特許願
担当官	第一担当上席 0090
作成日	平成16年 1月 5日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年12月26日

特願 2 0 0 3 - 4 3 4 7 2 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 2 8 3 1]

1. 変更年月日
[変更理由]
住 所
氏 名

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日
新規登録
東京都中央区日本橋 3 丁目 1 4 番 1 0 号
第一製薬株式会社